

REBOTE VIROLÓGICO EN PACIENTES  
TRATADOS CON TRIPLE TERAPIA PARA  
HEPATITIS C: ANÁLISIS DE LAS CAUSAS  
DE AUSENCIA DE RESPUESTA EN UNA  
COHORTE MULTICÉNTRICA Y SU  
APLICACIÓN A LOS NUEVOS  
TRATAMIENTOS ANTIVIRALES

TESIS DOCTORAL

RAQUEL RODRIGUEZ RODRIGUEZ

Madrid 2015



## AGRADECIMIENTOS

Al doctor Calleja, impulsor de esta tesis, excelente profesional, pero mejor persona, con una calidad humana y científica difícil de explicar y comprender; al que nunca podré agradecer lo mucho que me ha ayudado y me está ayudando profesionalmente, sus consejos y por haber confiado en mí.

Le agradezco haberme dado la oportunidad de haber podido aprender de él y de formar parte de su gran equipo de hepatología (Juan, Fernando, Elba, Natalia, José Luis Martínez, Carlos y María), personas y profesionales en las que fijarse y aprender constantemente.

Al doctor Abreu, un magnifico jefe y gran padre para todos, un médico increíble y un impagable ejemplo.

Al resto de médicos adjuntos de digestivo de los que tanto he aprendido y me han enseñado.

A Isa y Luis por tratar tan exquisitamente todos los pacientes, grandes enfermeros y amigos.

A Maca y Christie, por haberme ayudado con este trabajo, por los buenos momentos que hemos vivido y por hacer que el día a día en nuestro “cuartito” fuera genial.

A mis amigas de siempre (Bea S, Bea G, Rosa, Sara y Tania) con las que he compartido mis mejores momentos y los que nos quedan, por escucharme y comprenderme, por estar siempre ahí, gracias por todo.

A mis compañeros de residencia y a mis residentes mayores de los que tanto he aprendido.

A toda la gente que ha hecho posible que este trabajo salga delante de forma desinteresada, Elba, Belén y Conchi.

A los pacientes, de los que aprendo todos los días, de su fuerza, valentía y ganas de seguir adelante y por los que cada vez me alegro más de haber escogido esta profesión.

A mis padres, mi vida, que siempre están aunque no se les llame, que me han sabido siempre aconsejar y guiar, sacarme una sonrisa en momentos difíciles y hacer que las cosas complicadas sean simples. A los que debo mi educación y haber llegado hasta aquí, haberme dado todo lo que he necesitado y más, y los que me han dado un empujón siempre hacia adelante y sin mirar atrás. Mis mejores amigos.

## **DEDICATORIA**

*A mis padres, María y Pedro, lo más importante de mi vida*

# ÍNDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

- 1.1.1 Prevalencia
- 1.1.2 Diferencias geográficas
- 1.1.3 Genotipos
- 1.1.4 Factores de riesgo

### 1.2 VIROLOGÍA

- 1.2.1 Estructura del virus
- 1.2.2 Replicación viral

### 1.3 HISTORIA NATURAL

- 1.3.1 Hepatitis aguda C
- 1.3.2 Hepatitis crónica C
- 1.3.3 Factores relacionados con la progresión de la hepatitis C
- 1.3.4 Justificación del tratamiento antiviral

### 1.4 TRATAMIENTO ANTIVIRAL

- 1.4.1 Marco histórico
- 1.4.2 Primeros antivirales de acción directa para el tratamiento VHC genotipo 1.
- 1.4.3 Recomendaciones de tratamiento de VHC con triple terapia
- 1.4.4 Estudios de cohortes de práctica clínica real con los nuevos inhibidores de proteasa: BOC y TVR
- 1.4.5 Manejo de los efectos secundarios en la práctica clínica real.
- 1.4.6 Tratamiento antiviral en poblaciones especiales:

### 1.5 FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERON:

- 1.5.1. Factores dependientes del huésped.
- 1.5.2. Factores virales.
- 1.5.3 Factores dependientes del paciente:

### 1.6 CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERON.

- 1.6.1. Causas de ausencia de respuesta en estudios clínicos con BOC y TVR.

1.6.2. Causas de ausencia de respuesta en la práctica clínica real.

## **1.7 TRATAMIENTO ACTUAL DE LA HEPATITIS C, GENOTIPO 1:**

1.7.1 Principales resultados de estudios en pacientes con nuevos tratamientos en combinación con Peg-IFN y RBV.

1.7.2 Principales resultados de estudios en pacientes con nuevos tratamientos libres de Interferón:

1.7.3 Recomendaciones de tratamiento de la EASL abril 2015 con los nuevos antivirales para genotipo 1.

## **2. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS**

## **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

3.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO:

3.2 DEFICIONES

3.3 PACIENTES:

3.3.1 Criterios de selección:

3.4 MÉTODOS:

## **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

## **5. RESULTADOS**

5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES CON DATOS DE RVS12.

5.2 CARACTERÍSTICAS BASALES PARA BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

5.3 CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DEL GLOBAL DE LA MUESTRA

5.4 CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN FUNCIÓN DEL FÁRMACO RECIBIDO EN LA MUESTRA GLOBAL

5.4.1 Boceprevir:

5.4.2 Telaprevir.

5.5 CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES SIN RVS12.

5.5.1 Causas de ausencia de respuesta para pacientes tratados con Boceprevir

5.5.2 Causas de ausencia de respuesta para pacientes tratados con Telaprevir

5.6 FACTORES BASALES DE LA MUESTRA GLOBAL Y SU RELACIÓN CON EL REBOTE VIROLÓGICO.

5.7 FACTORES INTRATAMIENTO DE LA MUESTRA GLOBAL Y SU RELACIÓN CON EL REBOTE VIROLÓGICO.

5.8. MODELO MULTIVARIADO

5.9. DESARROLLO DE RESISTENCIAS Y REBOTE VIROLÓGICO:

**6. DISCUSIÓN**

**7. CONCLUSIONES**

**8. BIBLIOGRAFÍA**

## **1.- INTRODUCCIÓN:**

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descubierto por primera vez en el año 1989. Desde 1970 se sabía que existía otro tipo de hepatitis viral que no se correspondía con la hepatitis A ni la hepatitis B que eran las que se conocían en ese momento. Este tipo de hepatitis llamada no A-no B se observaba en personas que se habían sometido a transfusión sanguínea y que además, aproximadamente en un 20% de los pacientes, tras años de infección, progresaba hacia la cirrosis hepática. Estudios en chimpancés demostraron que se trataba de un agente transmisible. Se inoculó el virus en chimpancés con lo que se pudo extraer el ARN de la hepatitis C y así conocer su genoma completo<sup>1</sup>.

### **1.1. EPIDEMIOLOGIA:**

El VHC supone un problema de salud mundial que afecta aproximadamente a unos 185 millones de personas en el mundo según últimos estudios<sup>2</sup>, lo que supone una prevalencia de un 3% a nivel mundial. Además, aproximadamente en un 80% de los pacientes tiene un curso crónico. A pesar de que la tasa de infección aguda ha disminuido, todavía se infectan unos 3 millones de personas y 350.000 mueren cada año por las complicaciones derivadas. (Figura 1)

En occidente es la causa principal de cirrosis hepática, hepatocarcinoma (HCC) y trasplante hepático, lo que conlleva una gran morbi-mortalidad asociada y un gran consumo de recursos.



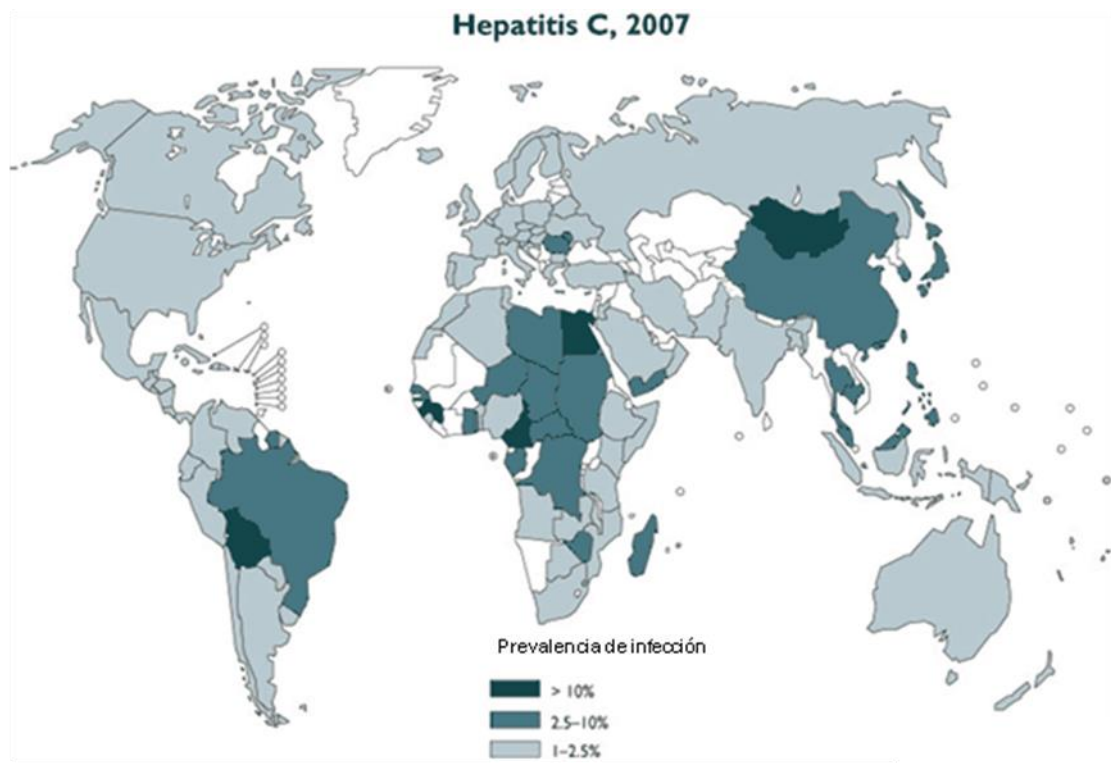


Figura 1: Organización mundial de la Salud (OMS) 2008. Prevalencia mundial de hepatitis C<sup>3</sup>

### 1.1.1 Prevalencia:

En España se calcula una prevalencia de entre el 1,6% y 2,6% lo que permite estimar que entre 480.000 y 760.000 personas están infectadas. Debido a su lenta progresión y ser en la mayoría de los pacientes una afección asintomática, hasta 2% de la población desconoce que está infectado por el VHC con las consecuencias epidemiológicas que esto conlleva.

Los datos de prevalencia de los que disponemos en España son procedentes de estudios realizados en donantes de sangre voluntarios y en mujeres embarazadas. Probablemente la prevalencia real de la población general sea superior, ya que en estos estudios no se incluyen individuos con factores de riesgo para adquirir esta infección (usuarios de drogas vía parenteral, relaciones sexuales de riesgo, etc.). Actualmente no podemos saber exactamente cuántos individuos presentan infección por VHC, debido a que la determinación de Anti-VHC sólo se realiza en poblaciones seleccionadas y no de forma generalizada.

Otro factor que hay que tener en cuenta es que España es un país con mucho flujo de inmigración. En el año 2013 la población inmigrante supuso el 11,7% de la población de la

que no tenemos información sobre la prevalencia de VHC. Estos datos son del Instituto Nacional de Estadística<sup>4</sup> (INE), a partir de datos del Padrón Municipal; donde se suman desde los inmigrantes nacionalizados hasta los extranjeros empadronados con o sin permiso de residencia.)

En España se identifican 2 picos de prevalencia de VHC:

Uno en torno a los 30-45 años que se piensa que puede ser debido al uso de drogas vía parenteral en el pasado.

Otro a partir de los 65 años que podría ser debido a transfusiones de sangre previas a 1990, relacionadas con la falta de determinación rutinaria de Anti-VHC en pacientes donantes de sangre o derivados, o al uso de material no estéril previo a 1975<sup>5</sup>.

En diversos estudios se ha objetivado que la prevalencia del VHC aumenta con la edad. En personas menores de 25 años estaría entre 0,3 y 0,7% lo que demuestra que la infección está menos difundida entre personas jóvenes.

En un estudio nacional<sup>6</sup> donde estudió la prevalencia del virus de la hepatitis B (VHB) y C entre 5.017 trabajadores sanos, la prevalencia de VHC fue de 0,6%, con una edad media de 43±9 años (superior a la del VHB en 10 años) y que concuerda con estudios previos. La causa más frecuente de Anti-VHC fue el antecedente de transfusión sanguínea, seguido de portadores de tatuajes, usuarios de drogas vía parenteral en el pasado y la convivencia con otra persona con anti-VHC.

### **1.1.2 Diferencias geográficas:**

Existen variaciones en cuanto al patrón de distribución mundial del VHC. En EEUU y España la prevalencia es baja, sin embargo en algunas regiones de Japón, Italia, Arabia Saudí y fundamentalmente el norte de África la prevalencia es mayor, pudiendo llegar hasta un 17-26% en Egipto<sup>7</sup>.

En España también hay diferencias geográficas en cuanto a la distribución del virus, en términos de prevalencia. Se ha visto que es más frecuente en áreas industrializadas como Madrid y Cataluña (2,5% y 2,6% respectivamente) que en áreas más rurales (del 1,6 al 2%)<sup>8</sup>.

A pesar del extraordinario avance en el conocimiento y tratamiento del VHC sigue suponiendo un problema de salud con el que tendremos que seguir luchando ya que se prevé que en el año 2030<sup>9</sup> es cuando va a ocurrir un pico de incidencia de cirrosis secundaria a infección crónica por VHC.

### **1.1.3 Genotipos:**

El VHC es un virus muy heterogéneo. Esto es debido a que se replica unas  $10^{12}$  veces al día y la ARN polimerasa va acumulando errores en la replicación del virus que no puede reparar ya que no posee una enzima reparadora. Esto hace que se vayan acumulando mutaciones, responsables de la gran variabilidad genómica del virus. Esta variabilidad puede ser en forma de genotipo y en forma de cuasi-especies. Los diferentes genotipos son el resultado de las mutaciones acumuladas durante muchos años en una determinada región geográfica y las cuasi-especies dependen del individuo. Se ha visto que en un individuo el ARN viral nunca es homogéneo y existen genomas similares que formarán la cuasi-especies. La cuasi-especies que se replique más en el huésped será la predominante.

Se han identificado hasta 7 tipos de genotipos diferentes.

En España, como en el resto del mundo, el genotipo más frecuente es el 1, concretamente el subtipo 1b que lo poseen más del 70% de las personas infectadas en nuestro país, seguido del genotipo 3 (12-17%), el genotipo 4 que lo porta el 7% de la población y el genotipo 2 (1-3%). El genotipo 3 es muy prevalente en Europa en los usuarios de drogas vía parenteral. Los genotipos 5 y 6 son anecdóticos<sup>10</sup>. (Figura 2)

Existen diferencias también en cuanto a la distribución genotípica en el mundo (ver figura 1). Los genotipos 1,2 y 3a abarcan más del 90% de las infecciones en América, Europa, China, Japón, Australia, Nueva Zelanda y antigua Unión Soviética. El genotipo 1 es el más frecuente en EEUU (40%) y el genotipo 1b en Sur y Este de Europa, China y Japón. El genotipo 3 es más prevalente en regiones de la India, Bangladesh, Nepal y Pakistán, recordar también que el genotipo 3a es el más prevalente entre usuarios de drogas vía parenteral en Europa occidental. El genotipo 4 predomina en Egipto y en regiones de África central. El genotipo 5 se encuentra fundamentalmente en Sudáfrica, siendo el responsable de más del 50% de las infecciones. En el Sudeste asiático se encuentra mayoritariamente el genotipo 6<sup>2,10</sup>.

El nuevo genotipo 7 se ha identificado recientemente en muy pocos pacientes de Canadá y Bélgica que posiblemente se hayan infectado en África Central<sup>10</sup>.



Figura 2: García-Retortillo M et al. Distribución geográfica de los diferentes genotipos del virus de la hepatitis C<sup>10</sup>

#### 1.1.4 Factores de riesgo:

Los factores de riesgo para la infección por VHC son bien conocidos, entre ellos están la transmisión sexual, el contagio vertical o perinatal, usuarios de drogas vía parenteral, transfusiones de sangre o derivados previas a 1990, contactos accidentales con personas infectadas, trabajadores sanitarios, realización de tatuajes, piercings, acupuntura... A pesar de esto en un porcentaje no despreciable de los casos, hasta un 30%, el factor de riesgo no es identificable.

Se sabe que el riesgo de transmisión de VHC entre parejas monógamas es de 0 a 0,6/año y en individuos promiscuos o con enfermedad de transmisión sexual se eleva hasta 1,8%/año<sup>11</sup>.

Otra forma de contagio es a través de la vía vertical, de madre a hijo durante el embarazo y el parto. Depende del estado serológico materno: si la madre tiene anticuerpos anti-VHC, el riesgo es bajo con un 2% de los casos. Este riesgo se incrementa cuando la madre posee ARN positivo con un 4-7% y se multiplica hasta en 20-30% en caso de que la madre esté coinfectada con VIH<sup>12</sup>.

En los últimos años ha habido una disminución del número de casos de hepatitis C, debido fundamentalmente al control en los donantes de sangre y disminución de usuarios de drogas vía parenteral, junto con la ayuda de los programas de intercambios de jeringuillas y distribución de metadona.

Por otro lado, se ha identificado que el ingreso hospitalario es en sí mismo un factor de riesgo para adquirir hepatitis C<sup>13</sup>, de hecho en nuestro país la principal causa de hepatitis C aguda es la nosocomial como muestran algunos estudios.

Uno de ellos realizado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) hepática de un hospital español terciario mostró<sup>14</sup> que los pacientes en riesgo de adquirir una hepatitis C eran los que tenían una hospitalización prolongada (>10 días) y la existencia de otros pacientes en la UCI con VHC crónica. Por este motivo, habría que intentar aislar a los pacientes de mayor riesgo para reducir la transmisión nosocomial. Se observó una prevalencia de 0,27 por 100 enfermos ingresados. Además, unos años atrás la hemodiálisis se consideró un factor de transmisión de hepatitis C frecuente, de paciente a paciente que ha ido disminuyendo debido a la toma de medidas generales de asepsia que están ayudando a reducir la transmisión nosocomial<sup>15</sup>.

## 1.2 VIROLOGÍA:

El virus de la hepatitis C pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*, siendo el único miembro. Está formado por una sola cadena de ARN de 9,6 Kb con polaridad positiva, envuelto por una nucleocápside o core que a su vez está envuelto por una doble capa de lípidos. Es un virus pequeño de aproximadamente 50nm de diámetro<sup>16,17</sup>.

### 1.2.1 Estructura del virus:

El genoma completo está formado por unos 9600 nucleótidos. Contiene una región 5' no codificadora, un único marco de lectura abierta (ORF) y una región 3' no codificadora. (Figura 3)

Las regiones no codificadoras o no traducidas (UTR) son importantes para la replicación y la traducción del ARN aunque no traducen proteínas.

El extremo 5' es una región muy relevante ya que contiene la zona interna de entrada al ribosoma (IRES) mediante el codón de inicio AUG que permite la traducción de las proteínas virales e iniciar la síntesis proteica.

Existe un micro ARN, miRNA-122, implicado en la replicación y traducción del virus al unirse a la zona 5', que podría ser una zona de diana terapéutica<sup>18,19</sup>.

El extremo 3' se considera que da estabilidad a la cadena de ARN, es importante porque facilita la síntesis de una nueva cadena de ARN, de su empaquetado y posee un codón de terminación llamado cola X.

La región ORF, que se encuentra situada entre las 2 regiones no traducidas, codifica un único poli-péptido de 3008 hasta 3033 aminoácidos. De este polipéptido se van a originar tras el proceso de traducción proteica 10 polipéptidos (proteínas estructurales y no estructurales) que están implicados en la replicación y ensamblaje del virus. Las proteínas estructurales y no estructurales están separadas por un péptido de 7 kD que se piensa que es una viroporina que juega un papel en la maduración, ensamblaje, replicación y eliminación viral<sup>20</sup>.

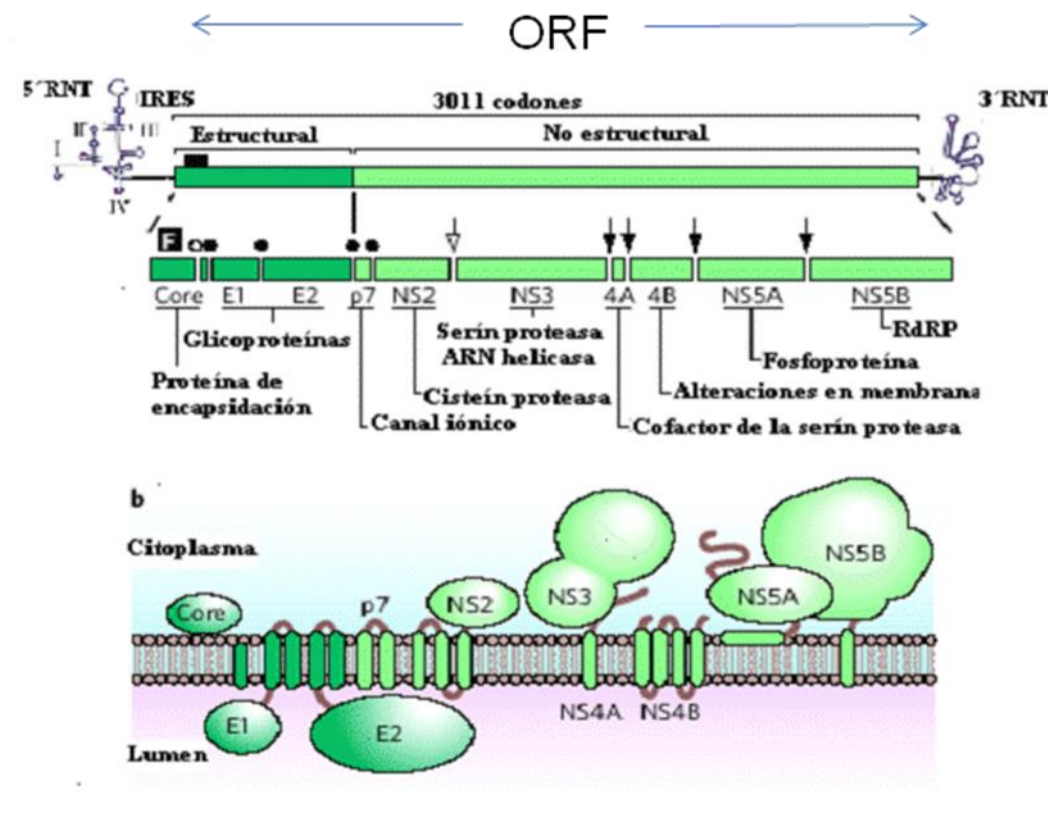


Figura 3: Organización función del genoma VHC. ORF: marco de lectura abierto, RdRP: RNA polimerasa dependiente de ARN,

a) Las proteínas estructurales del virus:

Son la proteína del core (C), la proteína de la cubierta 1 (E1) y la proteína de la cubierta 2 (E2). (Esquema 1)

La proteína del core interviene en la formación de la nucleocápside y tiene capacidad para fijar el ARN. Controla las vías de señalización celular, transcripción e interacciona con proteínas del huésped.

Las proteínas de la cubierta juegan un papel clave en el ensamblaje del virus. Son glicoproteínas con dominio transmembrana y se anclan a la membrana lipídica, que proviene del retículo endoplasmático de la célula huésped. Facilitan la unión entre la membrana celular del huésped y el virus, lo que permite su entrada. Dado que se sitúan en la superficie del virus son diana para los anticuerpos del huésped.

Contienen regiones hipervariables, desestructuradas que se piensa que gracias a ello, el virus puede eludir los anticuerpos neutralizantes del huésped.

Además de estas proteínas, se ha descrito una proteína F (Frameshift) o ARFP (alternate reading frame protein) que se detecta en la infección por virus de la hepatitis c genotipo 1a y es una forma diferente a la proteína del core<sup>21</sup>.

b) Las proteínas no estructurales: Existen varios tipos: NS2/NS3, NS3/4A, NS4B, NS5A, NS5B

La proteína NS2 se une al extremo N-terminal de NS3 formando un complejo proteico y además codifica una proteinasa dependiente del Zinc (metaloproteinasa) con actividad autocatalítica encargada de la lisis de NS2 y NS3. Parece que NS2 no tiene papel en la replicación del ARN.

La proteína NS3 por un lado forma complejo con NS4 y por otro en su extremo N-terminal contiene una proteasa de serina, tipo quimotripsina, que interviene en la escisión del resto de proteínas no estructurales en las uniones NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B por lo que regula el ciclo vital del virus. Tiene función helicasa dependiente de ATP que desenrolla el ARN durante la replicación viral.

La única función conocida de la proteína NS4B es la de crear una “red membranosa” que es fundamental para la formación del complejo de replicación.

La NS5A es una proteína fosforilada esencial para la replicación viral y producción de viriones. Se piensa que proporciona un sitio de unión al ARN en el complejo de replicación viral. Inhibe la apoptosis de células infectadas y algunas mutaciones proporcionan mayor sensibilidad a la terapia con Interferón, por lo que esta proteína podría estar implicada en los diferentes tipos de respuesta al Interferón.

Por último la proteína no estructural que contiene la ARN polimerasa-ARN dependiente es la NS5B, por lo que es un factor clave en la replicación viral. Su estructura es como la de otras polimerasas, en mano derecha (dedos, palma y pulgar). Sintetiza cadena positiva y negativa de ARN<sup>10</sup>. (Esquema 1)



Proteína	Peso molecular (kDa)	Función
C	21	Proteína de la nucleocápside
E1	31-35 (21 si no N-glucosilación)	Proteína de la envoltura del virión
E2	68-72 (36 si no N-glucosilación)	Proteína de la envoltura del virión
p7	7	Desconocida
NS2	23	Componente de la proteasa NS2-3
NS3	70	Componente de la proteasa NS2-3, serinproteasa, NTPasa y helicasa
NS3	70	Componente de la proteasa NS2-3, serinproteasa, NTPasa y helicasa
NS4A	8	Cofactor para la serinproteasa NS3
NS4B	27	Desconocida
NS5A	58	Desconocida, involucrada en la resistencia al interferón
NS5A	58	Desconocida, involucrada en la resistencia al interferón
NS5B	68	ARN-polimerasa dependiente de ARN

Esquema 1: Resumen de proteínas del genoma VHC , peso molecular y función<sup>10</sup>.

### 1.2.2. Replicación viral:

El virus de la hepatitis C se replica en el citoplasma de los hepatocitos principalmente aunque se ha visto que las células mononucleares de sangre periférica, células B, células T, células dendríticas y sistema nervioso central, también podrían tener dicha función, aunque en proporción mucho menor.

El VHC puede circular en forma libre, o bien unido a lipoproteínas.

Aún no es bien conocido el mecanismo por el cual el VHC se une y entra en las células para infectarlas. (Figura 4)

a) PASO 1 Unión y fusión: El virus desde el endotelio del sinusoides hasta el espacio de Disse puede llegar mediante la unión a Lipoproteínas de baja densidad (LDL). El receptor de LDL (LDLR) puede actuar facilitando la entrada del VHC en los hepatocitos o a través del endotelio fenestrado por difusión gracias a la unión con lectinas tipo C (DC-SIGN y L-SIGN) que están expresadas en las células dendríticas y por el sinusoides hepático respectivamente.

Los glucosaminoglicanos (GAG) median la unión del virus con la membrana del hepatocito como el heparán sulfato, que es esencial para la entrada del VHC a la célula.

Una vez que el VHC interacciona con el LDLR de forma consecutiva interacciona con SR-B1 (human scavenger receptor class B type 1), CD-81, Claudina-1 y Ocludina situados en la membrana del hepatocito.

Existen además ciertos cofactores implicados en la entrada del VHC<sup>22</sup> a la célula como el EGFR (epidermal growth factor receptor ) y Eph A2 (ephrin type A receptor 2) y también el receptor NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like1).

b) PASO 2 Entrada del virus a la célula: Cuando el VHC se une a estos receptores entra en la célula mediante endocitosis mediada por receptor, dependiente de clatrina.

c) PASO 3 Fusión de membranas: Se produce la fusión de la membrana del hepatocito con la del virus gracias a la acidificación del pH del endosoma.

d) PASO 4 Liberación del ARN viral: Cuando el virus está dentro del hepatocito pierde la cubierta y libera la nucleocápside con lo que el ARN viral queda en el citoplasma.

e) PASO 5 Traducción del ARN viral y procesamiento de la poliproteína: Una vez que tenemos el ARN en el citoplasma, en la zona IRES de la región no codificante 5' se lleva a cabo la traducción del polipéptido del virus en el ribosoma del hepatocito y posteriormente su procesamiento. Así, las proteínas estructurales son procesadas por una peptidasa situada en el retículo endoplasmático mientras que las no estructurales son separadas por la metaloproteasa (codificada por NS2) y por la proteasa de serina (codificada por NS3).

f) PASO 6 Replicación: Se forma el complejo de iniciación de la replicación a partir de las proteínas del virus y de una red de membranas intracelulares. A este complejo se une la región no codificante 3' que usa la cadena positiva de ARN como molde para la síntesis de la cadena negativa de ARN, la cual a su vez, servirá en un futuro como planilla para crear nuevas cadenas de ARN positivo o empaquetarlas.

g) PASO 7 Ensamblaje: El ensamblaje del virus tiene lugar cerca de las gotas lipídicas. La proteína del core se va uniendo a las proteínas estructurales, formando la cápside, y no estructurales, y junto con los complejos de replicación se ensambla el virus.

h) PASO 8 Secreción: La asociación de la proteína del core junto con las gotas lipídicas se ha visto que es relevante para la formación de viriones y se cree que el virus sale del

hepatocito mediante gemación del retículo endoplasmático. Este proceso que está relacionado con la síntesis de VLDL, por lo que la vía de síntesis de VLDL está implicada en la secreción del VHC y su inhibición provoca la dificultad en la secreción del VHC del hepatocito<sup>23,24</sup>. El mecanismo de exportación de viriones maduros al espacio pericelular o su transferencia a células vecinas aún no es bien conocido.

Cualquier lugar de las proteínas del virus y del ciclo replicativo puede ser objeto de una diana terapéutica contra el VHC. Aunque las principales dianas terapéuticas en este momento son: NS3/4A, NS5A y NS5B.

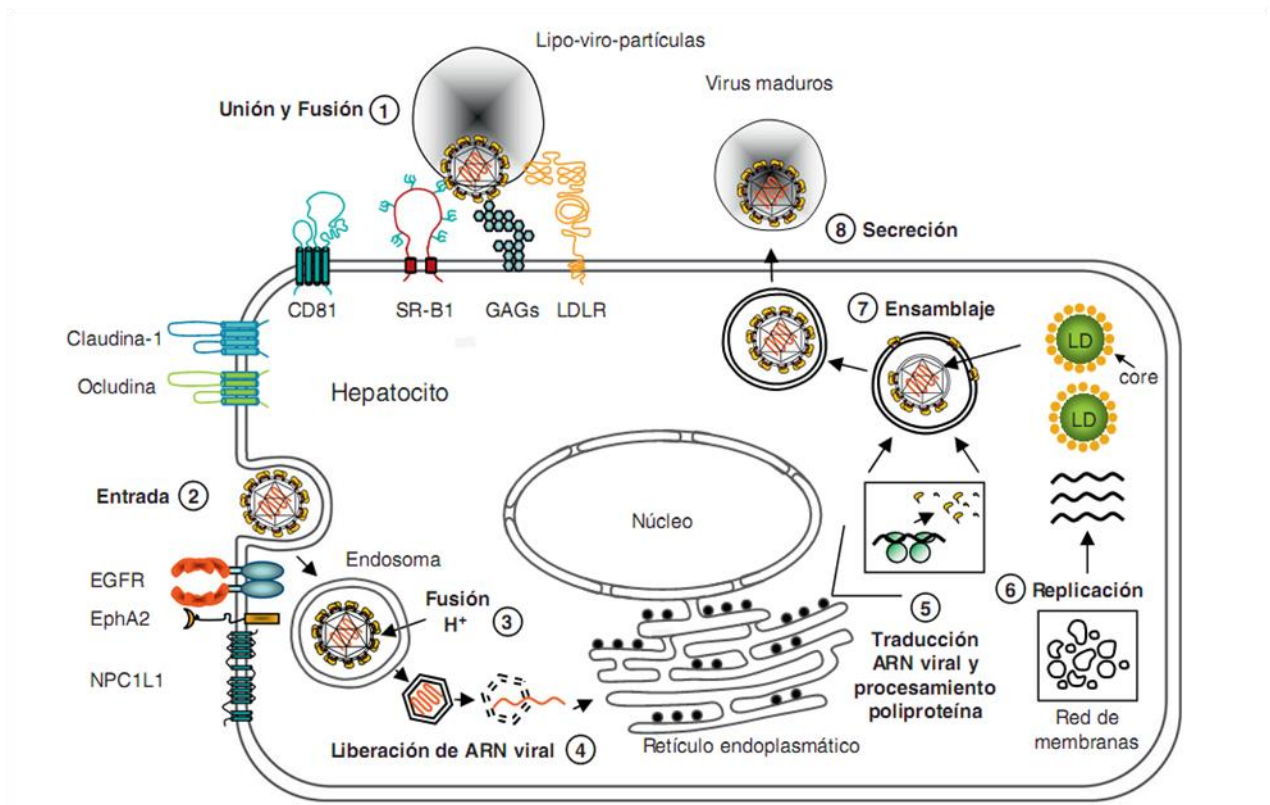
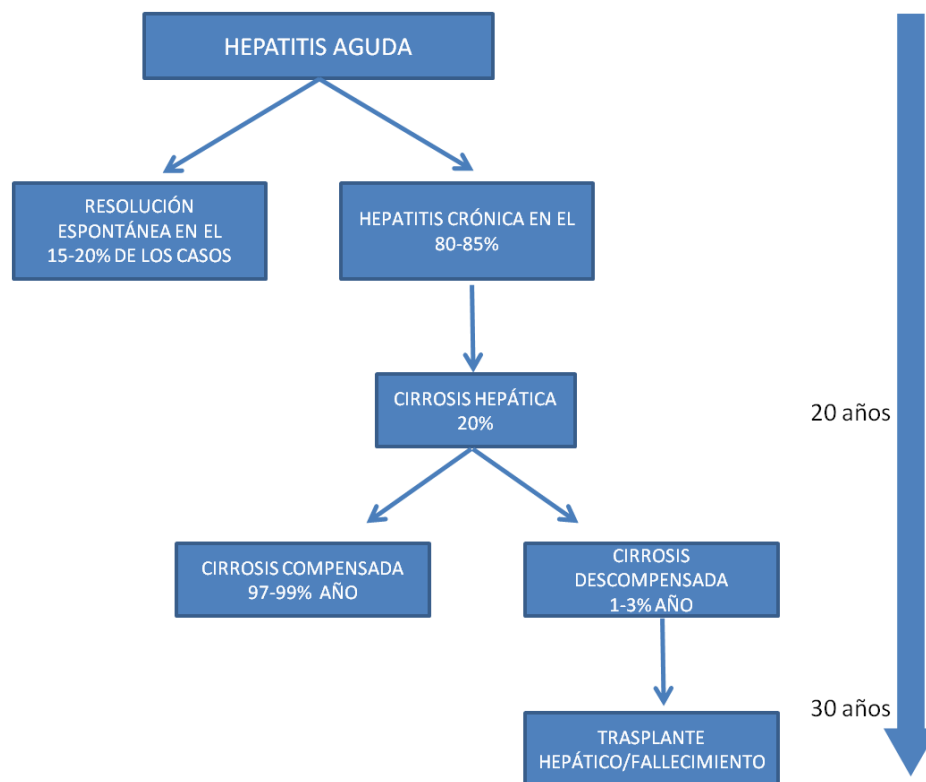


Figura 4. Ciclo celular del VHC<sup>16</sup>.

### 1.3.- HISTORIA NATURAL:

El VHC es un problema epidemiológico de salud mundial debido a que, al contrario de lo que ocurre con el resto de virus hepatotropos, cronifica hasta en un 80-85% de los casos. Esto sucede por la incapacidad del sistema inmune del huésped para su eliminación por su elevada capacidad de replicación y la acumulación de mutaciones como se ha explicado anteriormente.

Por tanto, únicamente, en torno a un 15-20% de los pacientes van a ser capaces de aclarar el virus de forma espontánea. (Esquema 2)



Esquema 2: Historia natural Hepatitis C

### 1.3.1 Hepatitis aguda C:

Como en cualquier hepatitis aguda de otra causa suele cursar con un pico de transaminasas superior a 10 veces el límite de la normalidad, incluso más de 1000 U/ml en el 20% de los casos, con niveles fluctuantes durante el primer mes de la infección. El test que nos diagnostica una hepatitis aguda C es la determinación del ARN-VHC, que está presente a los pocos días de contraer la infección, ya que la aparición de anticuerpos Anti-VHC es más tardía (alrededor de 5-6 semanas tras la exposición). Hay que tener en cuenta que podemos tener falsos negativos si determinamos los anticuerpos antes de ese período o si el paciente sufre una fuerte inmunosupresión, por lo que ante la sospecha de hepatitis aguda C habrá que solicitar el ARN-VHC.

A pesar de la alteración analítica tan marcada, suele cursar de forma asintomática y en menos del 30% de los pacientes es sintomática clínicamente. Estos pacientes pueden presentar astenia, cuadro catarral, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgias, mialgias... En las formas sintomáticas es más frecuente que esté presente la ictericia, que aparece sólo en 1/3 de los pacientes sintomáticos (es decir en un 10% del total). Cuando aparece ictericia ésta suele cursar con menos de 12mg/dl de bilirrubina y normalmente se resuelve en aproximadamente un mes.

Puede cursar también con fiebre y/o erupción cutánea, aunque estos síntomas son menos frecuentes.

Un pequeño porcentaje de pacientes puede experimentar una insuficiencia hepática fulminante, pero esto es una situación excepcional.

En aquellos pacientes con un consumo abusivo de alcohol, coinfectados VIH, VHB pueden tener más probablemente una infección aguda sintomática y con un curso más grave.

Los síntomas suelen desaparecer en el plazo de 1 a 3 meses.

El aclaramiento espontáneo del virus ocurre aproximadamente en un 25% de pacientes<sup>25</sup>, generalmente dentro de los primeros 6 meses de contraer la infección y se recomienda una monitorización de ARN-VHC durante esos primeros meses para detectar aquellos pacientes que consigan el aclaramiento del virus<sup>26</sup>.

Existen ciertos factores relacionados con el aclaramiento espontáneo del virus. Recientemente se ha publicado en un estudio internacional prospectivo en el que el sexo

femenino, genotipo favorable de la IL28B (rs12979860 CC) y genotipo viral 1 son factores independientes para el aclaramiento espontáneo del virus<sup>27</sup>.

Existen otros factores, como la edad, el estado inmune del huésped y la raza. Se ha visto que los pacientes jóvenes tienen menor probabilidad de cronificación y por tanto de mayor porcentaje de aclaramiento del virus<sup>26</sup>. Además, la tendencia a la cronicidad será más probable entre pacientes con alguna inmunodeficiencia como por ejemplo el VIH y entre los pacientes de raza negra ya que va muy ligado a un genotipo desfavorable de la IL28B.

El tratamiento de la hepatitis aguda C va encaminado a eliminar la infección y evitar la cronicidad. Se realiza con Peg-IFN durante 12 semanas con unas tasas de curación de más del 85%. Existe cierta controversia en el momento de iniciar el tratamiento, ya que un porcentaje de pacientes serán capaces de aclarar el virus de forma espontánea sin necesidad de tratamiento, por lo que algunos autores recomiendan retrasar el tratamiento 12 ó incluso 24 semanas tras el contagio agudo (por si ocurriera el aclaramiento espontáneo) y otros iniciarlo lo antes posible<sup>28</sup>.

### **1.3.2. Hepatitis crónica C:**

Aproximadamente en un 80% de los casos persiste la viremia 6 meses desde la infección aguda, lo que significa pasar al estado de hepatitis crónica C. La mayor parte de los pacientes están asintomáticos y sin signos de enfermedad hepática por lo que el virus se suele diagnosticar por un aumento de transaminasas descubierto de forma casual. Sin embargo, no es raro que haya pacientes con niveles de ALT normales (hasta el 50% de los pacientes puede tener en algún momento ALT normal, y el 20% pueden tener ALT normal de forma prolongada), cosa que es más frecuente en mujeres y se relaciona con menor grado de fibrosis e inflamación hepática, por lo que el diagnóstico aún es más complicado y necesita de alta sospecha por parte del médico.

Si existen síntomas estos suelen ser inespecíficos y leves, predominando la astenia. También puede aparecer dolor en hipocondrio derecho, mialgias, artralgias, etc. aunque estos síntomas suelen tener poca correlación con la gravedad de la enfermedad<sup>29</sup>.

Debido a la progresión lenta y asintomática de esta enfermedad que va evolucionando durante años, no es infrecuente que muchos pacientes no estén diagnosticados y que una

proporción no despreciable se diagnostiquen ya en fase de cirrosis, a partir de una descompensación hepática o de la aparición de hepatocarcinoma.

El VHC es la causa principal de cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático en el mundo occidental<sup>30</sup>. En el estudio de Davis GL et al<sup>9</sup> realizado en EEUU, se estimó mediante un modelo que en el año 2010 un 25% pacientes tendrían una fibrosis grado 4. Además, era en pacientes mayores de 60 años los que de forma mayoritaria englobarían la cirrosis y sus complicaciones, independientemente del momento de infección.

Según los modelos matemáticos de estimación, esta cifra aún seguirá aumentando en los años siguientes al 2010. Dado que el pico de incidencia de VHC sucedió entre los años 1970 y 1990 el pico de cirrosis lo alcanzaremos aproximadamente en el año 2030 con un 45% de los infectados. Consecuentemente, también se prevé que el número de pacientes que desarrollen en el curso de su enfermedad, descompensación hepática y hepatocarcinoma también siga aumentando al menos durante 10-13 años más. Estos pacientes se estiman que tengan una edad superior a los 60 años<sup>9</sup>.

Más tarde, en el artículo de Deuffic<sup>31</sup> se pone de manifiesto, que esta expectativa de pacientes cirróticos y sus complicaciones puede estar sobreestimada ya que en el artículo de Davis et al<sup>9</sup> no se tuvo en cuenta el impacto del tratamiento antiviral.

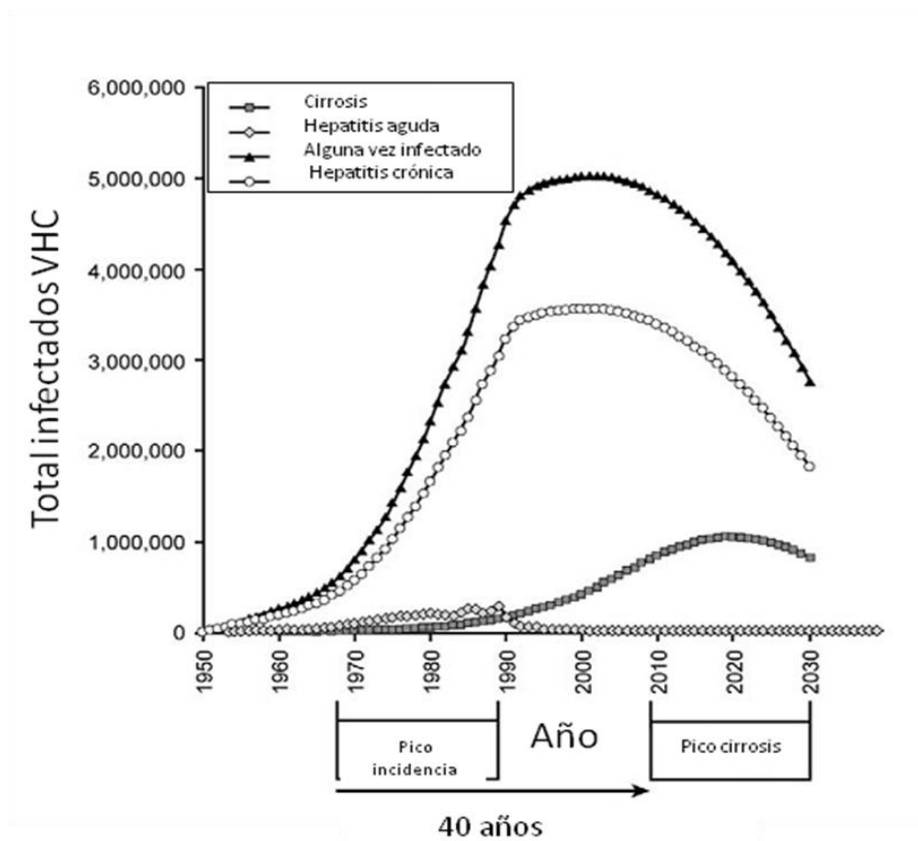
En España, según el registro español de trasplante hepático, la causa fundamental de trasplante es la cirrosis hepática con aproximadamente el 54% de los casos. La cirrosis por VHC supone el 40% de los casos de cirrosis que acaban en trasplante hepático y hoy día es la causa más frecuente de hepatocarcinoma, que a su vez, ha ido progresivamente ganando posiciones hasta ser la segunda causa de trasplante hepático tras la cirrosis. Debido a esto podemos decir que la causa fundamental de trasplante hepático en nuestro país como en la del resto de países occidentales es la hepatitis C<sup>32</sup>.

De los pacientes en fase de hepatitis crónica C, en el plazo de unos 20-30 años aproximadamente un 20% desarrollarán cirrosis hepática y de estos un 1-3% cada año sufrirán descompensación hepática o la aparición de hepatocarcinoma.

Los pacientes que en el curso de la enfermedad crónica lamentablemente sufren una descompensación hepática, la supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 50%. En el momento que el paciente presenta una cirrosis descompensada el pronóstico empeora de forma estrepitosa con una supervivencia al año y a los 2 años de 61% y 50% respectivamente, mientras que baja drásticamente a un 7% a los 10 años.

Probablemente debido a la heterogeneidad de la población con hepatitis crónica C se está infraestimando los verdaderos valores en cuanto a mortalidad y al número de descompensaciones hepáticas. (Gráfica 1)

Es muy importante dadas estas proyecciones de futuro y con los datos anteriores que identifiquemos precozmente a las personas infectadas de hepatitis C y las tratemos antes de que desarrollen fibrosis avanzada o complicaciones de la enfermedad.



Gráfica 1: Estimación por año de casos prevalentes de HCV. El pico mayor de cirrosis es entre el año 2010-2030, unos 40 años después del pico de infecciones agudas. Adaptado de Davis GL et al<sup>9</sup>

### 1.3.3 Factores relacionados con la progresión de la hepatitis C.

El riesgo que tiene un paciente con hepatitis crónica C de evolucionar a estadios avanzados depende a su vez de varios factores:

- a) Factores relacionados con el virus:



El genotipo 3 se ha asociado con presentar de forma más frecuente esteatosis hepática y que ésta a su vez sea más severa. Esto se debe a que tiene un papel en la acumulación de grasa en el hepatocito. Es causante de una fibrosis hepática acelerada y se ha asociado también con mayores tasas de enfermedad hepática en fase avanzada, mostrándose como factor de riesgo independiente tanto para la fibrosis avanzada como para la gravedad de la enfermedad hepática por VHC.

El genotipo 3 tiene un potencial papel oncogénico. En varios estudios<sup>2,33,34</sup> se ha demostrado que pacientes cirróticos con este genotipo desarrollan significativamente más hepatocarcinoma que el resto de genotipos.

b) Factores relacionados con el huésped:

*Factores modificables:*

- Alcohol: Diversos estudios muestran que el consumo de alcohol en cantidades superiores a los 50gr/día están relacionadas claramente con un riesgo de progresión de fibrosis y de desarrollo de HCC<sup>35</sup>. También aumenta la mortalidad por otras causas diferentes a las hepáticas. Se ha propuesto que el mecanismo por el cual el alcohol empeora el curso del VHC es porque causa disfunción inmune, promueve la esteatosis hepática, origina estrés oxidativo e incluso puede incrementar replicación viral<sup>36</sup>.
- Tabaco y cannabis: El tabaco, independientemente del consumo de alcohol, agrava la actividad histológica hepática y la progresión de fibrosis<sup>37</sup>. Además, el tabaco se ha mostrado como factor independiente para el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B y C. Por otro lado el consumo diario de cannabis está asociado a una progresión más rápida de la fibrosis hepática<sup>38</sup>. El cannabis tiene un efecto profibrogénico al mediante el receptor cannabinoide 1 que está también implicado en el desarrollo de esteatosis hepática<sup>39</sup>.
- Alteraciones metabólicas: Tanto la resistencia a la insulina como la diabetes mellitus tipo 2 (que están muy unidas a la obesidad) son más frecuentes en pacientes con VHC. Ambas alteraciones están relacionadas con una mayor progresión de la enfermedad, complicaciones relacionadas con la misma, aumento el riesgo de hepatocarcinoma, dificultan la eficacia del tratamiento antiviral y además aumentan la mortalidad por causas cardiovasculares<sup>40</sup>.

- **Café:** Se ha demostrado en diversos estudios que el consumo regular de café (3 tazas o más) está asociado con menor grado de inflamación hepática, menos fibrosis y reduce el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma<sup>41</sup>, con lo que puede tener un papel hepatoprotector.

*Factores no modificables:*

- **Edad:** Diferentes estudios muestran como la progresión de la enfermedad es menor en personas jóvenes y se acelera con la edad. Se cree que es debido a los cambios en la respuesta inmune, una reducción del flujo sanguíneo y una menor función mitocondrial con la edad. Poynard et al<sup>42</sup> determinaron en su estudio que la progresión a la cirrosis tras 20 años de infección era del 2% en personas que se infectaban antes de los 20 años de edad vs un 63% si lo hacían con más de 50 años.
- **Sexo:** El sexo masculino está relacionado con una progresión más rápida a cirrosis y a hepatocarcinoma. La razón para esto puede ser el efecto protector de los estrógenos en las mujeres. Las mujeres tienen un curso más lento de la enfermedad y menos agresivo a diferencia de los hombres a partir de los 50 años<sup>9</sup>. En relación a esto, se ha comprobado que los estrógenos tienen efecto en inhibir la proliferación y activación de células estrelladas in vitro<sup>43</sup>. Por el mismo motivo los hombres tienen más tendencia también a desarrollar hepatocarcinoma.
- **Raza:** La raza blanca, especialmente los latinos, tienen mayor probabilidad de progresión de la enfermedad. Al contrario de lo que se pensaba en un primer momento, que la raza Afroamericana tenía más probabilidad de evolucionar a cirrosis, hepatocarcinoma y muerte, se vio que era por un menor acceso sanitario que la raza blanca<sup>44</sup>.
- **Coinfección VHB:** Tener ambos virus está asociado con niveles mayores de ALT, mayor progresión de cirrosis y de hepatocarcinoma. La infección oculta por VHB no empeora la eficacia del tratamiento para VHC ni aumenta la progresión de la enfermedad pero, sin embargo, si aumenta el riesgo de hepatocarcinoma<sup>45</sup>.
- **Coinfección VIH:** Al igual que ocurre con el VHB, tiene mayor progresión de la enfermedad y una progresión más rápida a cirrosis<sup>46</sup>.
- **Esteatosis hepática:** Se ha visto que es un cofactor importante ya que incrementa la necroinflamación hepática y por consiguiente acelera la progresión de la fibrosis hepática<sup>47</sup>.

- Factores genéticos: Se han identificado multitud de polimorfismos genéticos implicados en una progresión más rápida de fibrosis, cirrosis, HCC y en la respuesta inmune. Por ejemplo, los alelos HLA de clase II DRB\*0405 y DQB1\*0401 se han asociado a una mayor progresión de la enfermedad; ciertos polimorfismos en TGF- $\beta$ 1 y angiotensina II se han relacionado con fibrosis hepática en pacientes con VHC<sup>48</sup>. La IL-10 también se ha asociado con estadios más avanzados de fibrosis y se ha visto como disminuyen sus niveles al alcanzar una RVS<sup>49</sup>.

#### 1.3.4 Justificación del tratamiento antiviral.

Se ha visto en diferentes estudios que los pacientes que logran con el tratamiento antiviral una respuesta viral sostenida (ARN-VHC indetectable a las 24 semanas tras completar el tratamiento) obtuvieron un gran beneficio clínico en el seguimiento y mejoría en el pronóstico de forma global en diferentes aspectos, lo que justificaría tratar a estos pacientes.

a) Efecto del tratamiento sobre la progresión de la fibrosis: Diversos estudios muestran que el tratamiento antiviral tiene un papel en disminuir el grado de fibrosis hepática en pacientes que alcanzan RVS en comparación con pacientes que no reciben tratamiento. El hecho de haber estado bajo tratamiento antiviral aunque no se alcance una RVS, sugiere en algún estudio que también supone un beneficio ya que se enlentece la progresión de la fibrosis (mientras dure el tratamiento) aunque no se evite a largo plazo<sup>50,51</sup>.

En pacientes con RVS, que partían de una fibrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento se ha visto una reducción de más del 20% en el grado de fibrosis hepática al finalizar el mismo y que se mantiene en el tiempo<sup>50,52</sup>.

Actualmente disponemos de varias herramientas validadas, no invasivas para la medición de la fibrosis, como los índices serológicos de fibrosis: Índice Forns, FIB-4, índice de APRI, Fibrotest, etc. y además contamos con la elastografía de transición que se ha posicionado como una herramienta útil y fácilmente reproducible para medir el grado de fibrosis hepática. La combinación de ambas técnicas mejora el rendimiento diagnóstico y disminuye la necesidad de realizar biopsias hepáticas, aunque en algunos casos, cuando existen datos contradictorios o discrepantes puede ser necesaria.

b) Regresión de la cirrosis:

La cirrosis hepática corresponde al estadio final de la hepatitis crónica C, como de otras hepatopatías crónicas.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la cirrosis era un estadio irreversible en la historia natural de la hepatitis C. Al igual que ocurre con la fibrosis hepática, diversos estudios muestran que la cirrosis es un concepto dinámico y que en estadios precoces de la misma puede regresar si se alcanza con el tratamiento una RVS. Se entiende por regresión de cirrosis la reducción de al menos 2 puntos en la escala METAVIR en biopsias hepáticas realizadas antes y después del tratamiento<sup>51,53</sup> (Figura 5).

Se pone de manifiesto por tanto, que el Interferón alfa pueda tener un papel antifibrogénico, limitando la actividad de células estrelladas e incrementando la producción de colagenasas y metaloproteasas.

Debido a que el tratamiento pueda revertir no sólo la fibrosis hepática avanzada sino también la cirrosis en estadios precoces, es clara la necesidad de tratar a estos pacientes, que además se beneficiarán de la disminución de complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática (hepatocarcinoma, descompensaciones hepáticas...). Está por tanto implícita la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de hepatopatía crónica en estadios previos a cirrosis hepática establecida e iniciar el tratamiento antiviral lo antes posible y sin demora si la cirrosis ya se ha desarrollado por los beneficios ya mencionados.

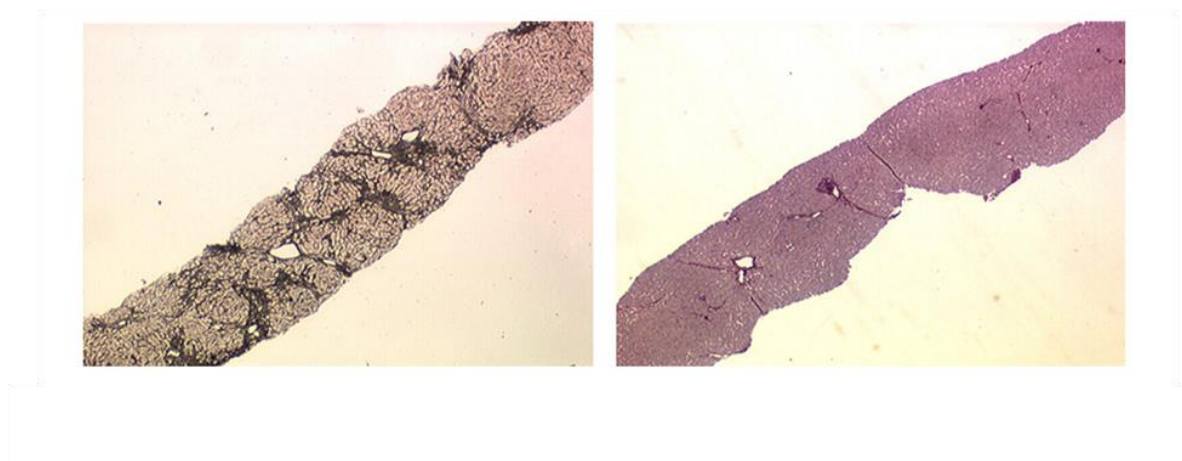


Figura 5: Imagen histológica de cirrosis (izquierda) y su reversibilidad (derecha) para el mismo paciente tras control de la necroinflamación.

c) Disminución de la presión portal: El desarrollo de hipertensión portal marca el pronóstico de los pacientes con cirrosis por VHC. A través de la medición del gradiente de presión

portal mediante cateterismo de las venas suprahepáticas podemos obtener un valor fiable de la presión portal.

El tratamiento antiviral y lograr una RVS se ha relacionado con una mejoría en la hemodinámica portal que se traduce en una reducción significativa del riesgo de desarrollar varices esofágicas, sangrado por varices, síndrome hepatorenal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y muerte<sup>54</sup>.

Una reducción de la presión portal del 20% o por debajo de 12mmHg se ha relacionado con un riesgo menor de sangrado por varices e incluso la disminución de su tamaño<sup>55,56</sup>.

Por tanto el tratamiento antiviral tiene un impacto en la reducción de la hipertensión portal y así de las complicaciones secundarias a un incremento de la misma.

d) Hepatocarcinoma: El hepatocarcinoma (HCC) es la complicación más grave de los pacientes con hepatopatía crónica por virus C y ocurre especialmente en aquellos con cirrosis hepática establecida. En pacientes cirróticos que consiguen una RVS con el tratamiento antiviral se ha visto que disminuye el riesgo de HCC pero no lo anula por completo. Hay pacientes que desarrollan HCC poco tiempo después de alcanzar RVS, lo que puede significar que estos pacientes ya tenían HCC y no se había detectado en el cribado. Por otro lado, hay un grupo de pacientes que desarrollan HCC tras años de RVS, por lo que el riesgo de desarrollar HCC persiste a pesar de conseguir RVS en pacientes cirróticos<sup>57</sup>. Esto significa que pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, que consiguen RVS, también necesitarán continuar con el cribado de HCC con ecografía cada 6 meses. El riesgo de hepatocarcinoma como ya se ha comentado anteriormente, se ha visto que es mayor en el sexo masculino y en edad superior a los 50 años<sup>57</sup>.

e) Mortalidad: En el trabajo de A Van der Meer publicado en JAMA en el año 2012<sup>33</sup> se analizaron 530 pacientes con fibrosis avanzada y se evaluaron las causas de mortalidad entre los que alcanzaron con el tratamiento una RVS y los que no.

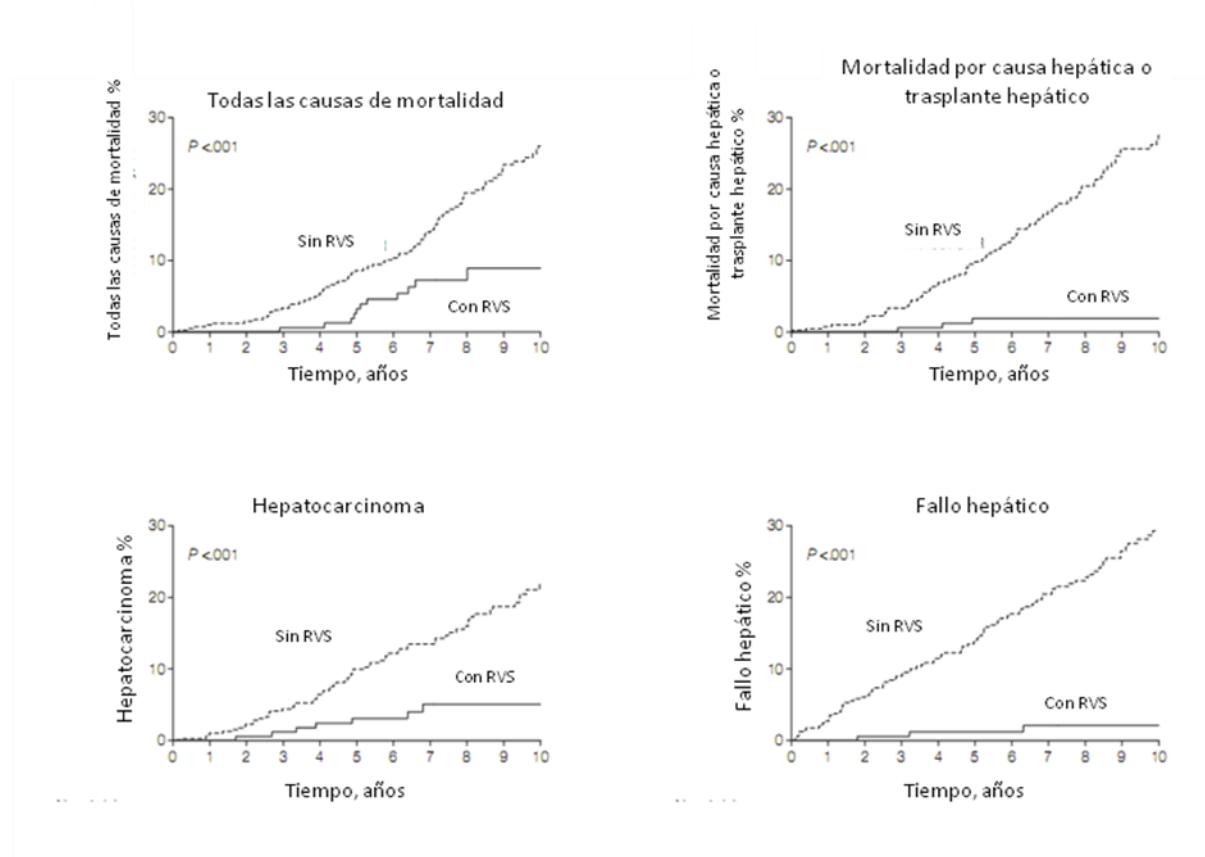
De los pacientes que no obtuvieron una RVS, mayoritariamente fueron tratados con Interferón no pegilado y tenían genotipo 1.

Se identificaron, en el análisis multivariado, otros factores relacionados con una mayor mortalidad como fueron: pacientes más añosos, un índice de Ishak alto, la presencia de diabetes, el consumo de grandes cantidades de alcohol y el genotipo 3. Este último está relacionado con pacientes usuarios de drogas vía parenteral por lo que cuando se corrige por

vía de transmisión, muestra un riesgo aumentado de mortalidad pero no alcanza la significación estadística.

La mortalidad relacionada con causa hepática (ascitis, hemorragia por varices, ictericia, encefalopatía hepática) o trasplante hepático fue del 1,9% en pacientes con RVS vs 27,4% en pacientes sin RVS, de igual forma ocurrió con desarrollo de hepatocarcinoma con un 5,1% para los pacientes que obtuvieron RVS vs 21,8% de lo que no, y fallo hepático en un 2,1% vs 29,9% respectivamente<sup>33</sup>.

De este estudio se puede concluir que pacientes con fibrosis avanzada con RVS tras tratamiento antiviral, tienen de forma global una reducción estadísticamente significativa de todas las causas de muerte en comparación con los que no la alcanzan (8,9% vs 26,0% respectivamente) en un seguimiento a 10 años. Este efecto beneficioso es más dudoso en pacientes tratados que no consiguen una RVS. (Gráfica 2).



Gráfica 2. Adaptado de Van der Meer<sup>33</sup> Curvas de supervivencia para todas las causas de mortalidad en pacientes con hepatitis crónica c y fibrosis avanzada con o sin RVS.

Estos resultados son concordantes a lo que se ha visto en otros estudios<sup>57,58,59,60,61,62,63</sup>:

en los que de nuevo el riesgo de complicaciones relacionadas con el virus C y la mortalidad por todas las causas es significativamente menor en pacientes que alcanzan RVS frente a aquellos que no la alcanzan o frente al grupo control sin tratamiento.

Un estudio español del año 2010<sup>64</sup> realizado sobre pacientes cirróticos, confirma los datos anteriores, observando que conseguir una RVS era un factor independiente para disminuir la probabilidad de descompensación hepática con mejoría de la supervivencia.

Se espera que con los nuevos antivirales de acción directa y su mayor eficacia, en términos de RVS, se consigan mejores resultados y por tanto disminuyan aun más las complicaciones derivadas del curso natural del VHC.

## 1.4 TRATAMIENTO ANTIVIRAL

### 1.4.1 Marco histórico:

Desde los años 1970 se sabía que había un tipo de hepatitis no-A no-B. En 1983 se realizó por parte de Hoofnagle et al<sup>65</sup>, el primer estudio con Interferón alfa-2b con buenos resultados en cuanto a mejorar el nivel de transaminasas y la histología hepática, pero con alto índice de recidivas. En este momento se supo que el Interferón era efectivo para la hepatitis no-A no-B.

Desde que en el año 1989 Michel Houghton descubriera el VHC se han utilizado varias combinaciones de tratamientos con diferentes dosis y duración, que con el tiempo se han ido modificando. Primero fue el tratamiento con Interferón en monoterapia<sup>66</sup>. Después se empleó Ribavirina en monoterapia (RBV) un fármaco perteneciente a la familia de análogos de nucleótidos con potencia antiviral frente a *Flavivirus*, que se usaba como tratamiento del virus respiratorio sincitial (VRS) viendo que era efectivo en el tratamiento de la hepatitis<sup>67,68</sup>.

En 1994 fue la primera vez que se combinó en un estudio el Interferón y la Ribavirina obteniendo menores tasas de recidiva globales<sup>69</sup>.

En el 1998 tuvieron lugar 2 grandes estudios en fase III con tratamiento combinado con IFN y RBV. Uno llevado a cabo en Europa<sup>70</sup> y otro estudio realizado en EEUU llevado a cabo por McHutchison<sup>71</sup> obtuvieron unos resultados similares con tasas de RVS significativamente mayores en el grupo de terapia combinada durante 48 semanas, que fueron del 16-28% para genotipo 1 y 66-69% para genotipos 2 y 3. Globalmente se obtuvieron tasas de RVS del 40-50% (muy superiores al Interferón en monoterapia). Desde entonces el IFN y RBV fue el estándar de tratamiento. La duración era de 48 semanas para pacientes infectados con genotipo 1 y alta carga viral y de 24 semanas para genotipo 1 con baja carga viral basal y genotipos 2 y 3.

Se descubrió otra forma de Interferón, el Interferón Pegilado (Peg-IFN), que también supuso un hito en la historia del VHC. Se constituye tras la unión covalente de una molécula de Polietilenglicol (PEG); esto hizo que tuviera una mejor farmacocinética, alcanzaba niveles más estables en sangre y que al tener mayor vida media, el régimen de utilización era más sencillo, administrándose una vez a la semana. Se obtuvieron mejores resultados bioquímicos, histológicos y en cuanto a tasas de RVS con Peg-IFN alfa-2a que con IFN en monoterapia (32% vs 7% respectivamente)<sup>72</sup>.



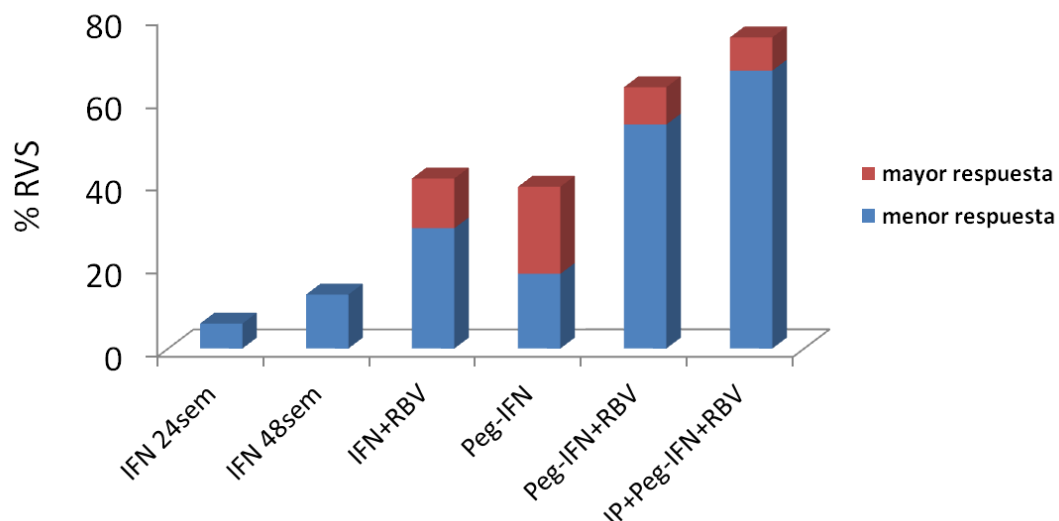
En el año 2004, en el estudio de Hadziyannis et al<sup>73</sup>, comparó el tratamiento con Peg-IFN y RBV, con diferentes dosis de RBV y durante 24 o 48 semanas. Se confirmó que la duración del tratamiento de 48 semanas para pacientes con genotipo 1 era superior en términos de RVS que la de 24 semanas y con dosis estándar de RBV. Para genotipo 2 y 3 con dosis bajas de RBV y se demostró que la duración de 48 semanas no era superior a la de 24 semanas.

Tras este estudio el nuevo estándar de tratamiento fue Peg-IFN y RBV para todos los genotipos.

El estudio IDEAL<sup>74</sup> que inicialmente tenía el objetivo de comparar ambos Peg-IFN alfa 2a y 2b no encontró diferencias significativas entre ambos. Sin embargo, se descubrió que el polimorfismo de la IL28B tenía extraordinaria importancia como predictor de RVS en tratamiento doble con peg-IFN y RBV, especialmente para pacientes con genotipo 1 y 4.

El genotipo CC de la IL28B, que es el más extendido en la raza caucásica, está asociado con tasas de RVS de hasta el 73%, que contrasta con el genotipo CT y TT con tasas de RVS de 42% y 34% respectivamente<sup>75</sup>.

#### **%RVS DESDE EL TRATAMIENTO CON IFN EN MONOTERAPIA HASTA LA PRIMERA GENERACIÓN DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA.**



Gráfica 3: Histórico de RVS con los diferentes esquemas de tratamiento hasta el tratamiento actual.

### **1.4.2 Primeros antivirales de acción directa para el tratamiento VHC genotipo 1:**

En el año 2011 aparecieron la primera generación de inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A: Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR), 2 nuevos antivirales de acción directa que fueron el inicio de la revolución del tratamiento de la hepatitis C y que a partir de ellos ha cambiado radicalmente la historia natural de esta enfermedad. En ese año se aceptaron para el tratamiento de la hepatitis C en combinación con Peg-IFN y RBV para pacientes infectados con genotipo 1.

Con el tratamiento convencional se obtenían tasas de RVS para genotipo 1 de entre el 42%-46%. La adición tanto de BOC como de TVR mejoró el porcentaje de RVS tanto en pacientes naïve como en pacientes que ya habían recibido tratamiento.

El objetivo principal del tratamiento es conseguir una RVS por los beneficios que conlleva como se ha explicado anteriormente. La RVS se define como la persistencia de ARN-VHC indetectable tras 24 semanas de haber finalizado el tratamiento (RVS24). Estudios recientes muestran que se puede considerar una RVS si en las primeras 12 semanas post tratamiento el ARN-VHC (RVS12) sigue siendo indetectable con una concordancia con RVS24 del 99%<sup>76</sup>.

#### **a) Boceprevir (BOC):**

Su mecanismo de acción de basa en la inhibición de la replicación viral en las células huésped, mediante la unión covalente reversible al sitio activo de la serina proteasa NS3 (ser 139). Se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR) y parcialmente por el CYP 3A4/5. Se presenta en forma de cápsulas de 200mg, la dosis es de 800mg vía oral cada 8 horas (4 cápsulas cada 8 horas, 2400mg al día) en combinación con Peg-IFN y RBV ajustada al peso. Las cápsulas se deben tomar con alimentos, de no ser así podría verse comprometida la absorción del fármaco y perder su efectividad hasta en un 60%. Tiene una vida media de 3,4 horas.

Estudios de registro previos avalan su eficacia en el tratamiento para pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, genotipo 1 tanto naïve como pretratados.

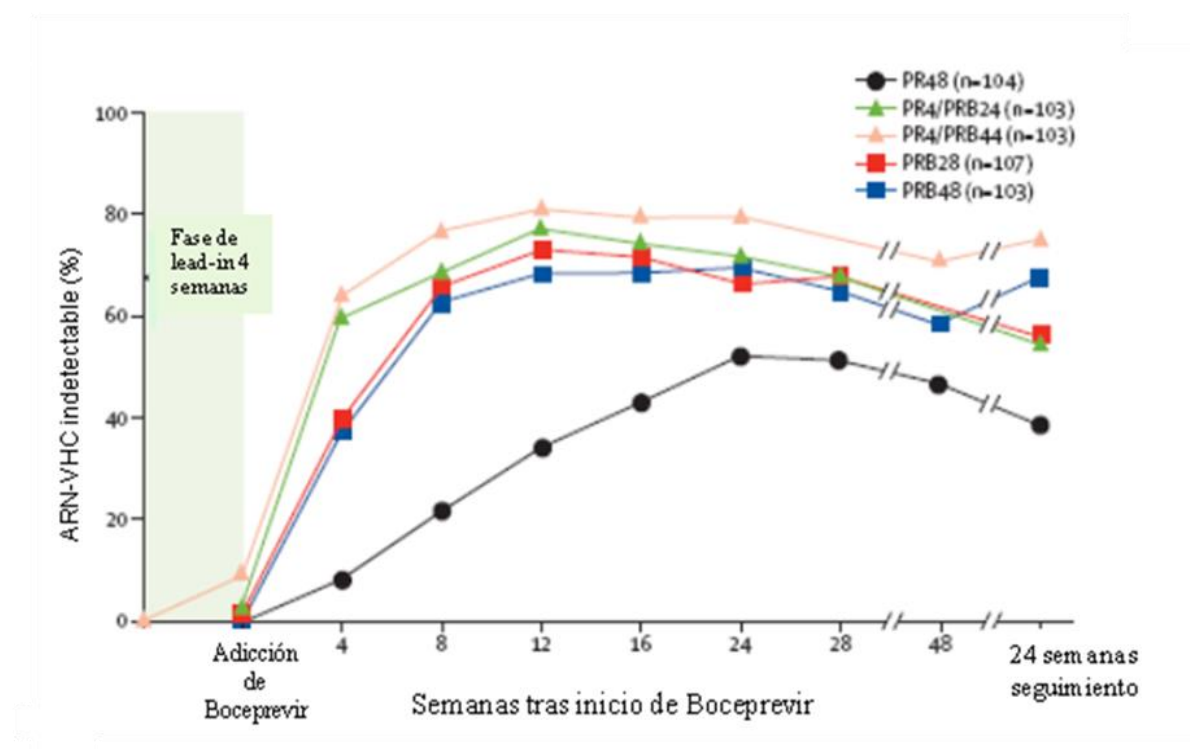
En los estudios realizados, los brazos de tratamiento con BOC consistían en tratamiento Peg-IFN y RBV las 4 primeras semanas que predecían a la triple terapia ya con BOC. Esto se conoce como fase de lead-in.

La fase de lead-in es útil para conocer la tolerancia y adherencia del paciente al tratamiento, identificar los efectos secundarios y así poder tomar una actitud precoz frente a los mismos.

Además, nos informa de la sensibilidad al Interferón y predice la respuesta al tratamiento por lo que podremos seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta.

#### *Estudios de registro con BOC en pacientes naïve*

- Estudio SPRINT-1<sup>77</sup> en fase II, quedó demostrada la eficacia de BOC sobre el tratamiento convencional, especialmente en el brazo de tratamiento de 4 semanas de lead-in con Peg-IFN y RBV seguidos de 44 semanas de triple terapia (PR4-PRB44) donde se observaron tasas de RVS de hasta 75%. (Gráfica 4).



Gráfica 4. Respuesta al tratamiento antiviral en los diferentes brazos de tratamiento.

Adaptado de SPRINT-1<sup>77</sup>

En este estudio se observó que el período de lead-in identificaba pacientes con pobre respuesta a interferón y con probable falta de respuesta al tratamiento completo.

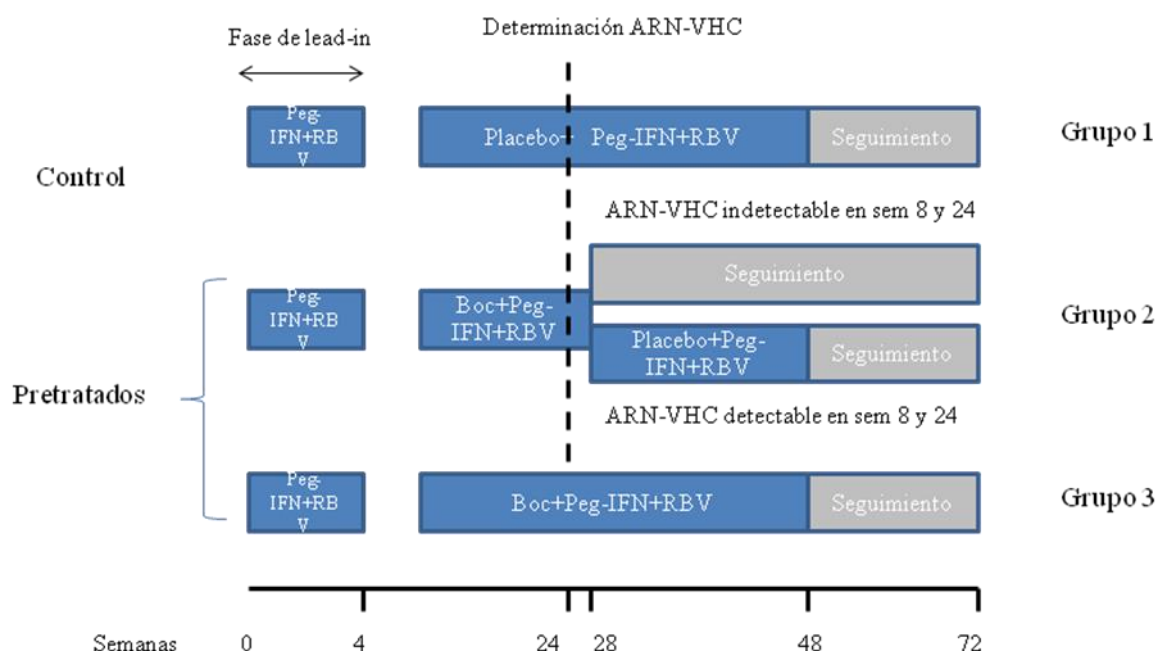
- Estudio SPRINT-2<sup>78</sup>: en fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes naïve, genotipo 1. Este estudio tenía el objetivo de demostrar la superioridad de BOC frente al tratamiento convencional. Los pacientes coinfectados con

VHB y/o VIH fueron excluidos, así como los pacientes cirróticos. Se aleatorizaron los pacientes en 3 grupos de tratamiento, según el esquema 2.

Un brazo control con Peg-IFN alfa-2b, RBV y placebo durante 48 semanas (PR48), previa fase de lead-in de 4 semanas con Peg-IFN y RBV.

Un segundo brazo de tratamiento guiado por la respuesta (TGR), con 4 semanas de lead-in seguido de Peg-IFN alfa-2b, RBV y BOC. La duración del tratamiento se definió dependiendo de la respuesta virológica durante el tratamiento (TGR: Tratamiento guiado por la respuesta). En aquellos pacientes con una respuesta viral rápida extendida (RVRe): carga viral indetectable en semana 8 y 24 de tratamiento podrían ser candidatos a acortar el tratamiento a 28 semanas (4 semanas de lead-in más 24 de triple terapia), en caso contrario sería de 48 semanas.

Otro brazo con duración fija de BOC, 4 semanas de lead-in seguidas de 44 semanas con Peg-IFN y RBV (en total 48 semanas) (Esquema 3).



Esquema 3: Estudio SPRINT-2. Adaptado de Poordad F et al<sup>78</sup>.

Los resultados fueron que se consiguieron tasas de RVS del 38%, 63% y 66% respectivamente para PR48, TGR, PR4PRB44 respectivamente.

Con la adicción de BOC al tratamiento convencional se conseguía un incremento en la RVS de 25,6-28,4%.

De los pacientes con RVRe tanto en el brazo de tratamiento 2 (TGR) como en el PR4PRB44 conseguían tasas de RVS del 88-90% por lo que una mayor duración no incrementaba la RVS. Por tanto, los pacientes naïve con una RVRe, serían candidatos a acortar el tratamiento según el esquema de tratamiento guiado por la respuesta a 28 semanas.

Por tanto, Boceprevir junto con Peg-IFN y RBV demostró ser más eficaz que el tratamiento convencional logrando, de forma significativa, mayores tasas de RVS.

En el estudio SPRINT-2 se observó que los pacientes con disminución de la carga viral en fase de lead-in menor a 1 log<sub>10</sub> tenían pobres tasas de RVS (4%, 28% y 38% respectivamente para los 3 grupos de tratamiento). Sin embargo cuando la carga viral disminuía más de 1 log<sub>10</sub> el porcentaje de RVS mejoraba de forma significativa (51%, 81% y 79% para cada grupo). De hecho, se vio que los pacientes que tras la fase de lead-in conseguían ARN-VHC indetectable no se beneficiaban de añadir al tratamiento BOC ya que no se conseguían tasas de RVS superiores que con Peg-IFN y RBV.

#### *Estudios de registro con BOC en pacientes pretratados:*

- Estudio RESPOND-2<sup>79</sup>, en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes recidivantes o respondedores parciales al tratamiento convencional, los respondedores nulos fueron excluidos. A diferencia del SPRINT-2 si se incluyeron pacientes cirróticos. Se constituyeron 3 grupos de tratamiento igual que para el estudio SPRINT-2

Las mejores tasas de RVS se observaron en el grupo de pacientes recidivantes con un 69% de RVS para el grupo TGR y 75% para PR4PRB44 en comparación con 29% en el grupo de tratamiento convencional.

Los pacientes cirróticos tuvieron mayor porcentaje de RVS si realizaban tratamiento con triple terapia durante 48 semanas con un 77% de RVS frente al 35% en los pacientes con TGR. Estos pacientes se beneficiaban de una duración mayor de tratamiento ya que resultan más difíciles de tratar debido a su hepatopatía avanzada.

En conclusión, BOC en combinación con Peg-IFN y RBV es más eficaz en pacientes difíciles de tratar (no respondedores a tratamiento previo y cirróticos) que el tratamiento convencional, siendo los recidivantes los que mejores tasas de RVS obtienen.

- Estudio PROVIDE<sup>80</sup>, se realizó en pacientes que habían fracasado al tratamiento con Peg-IFN y RBV en los brazos control, sin BOC, de los estudios previos (SPRINT-2 y RESPOND-2). Constaba de un único brazo de tratamiento de 4 semanas de lead-in seguido de 44 de triple terapia y recogía a pacientes respondedores parciales y recidivantes con buenos porcentajes de RVS, pero no incluía a los pacientes respondedores nulos.

Posteriormente se publicaron los últimos datos del estudio PROVIDE<sup>81</sup> en los que se han incluido también los respondedores nulos. Se han obtenido tasas muy favorables de RVS: 41% para pacientes respondedores nulos, 67% para respondedores parciales y de un 96% para los recidivantes (resultados superponibles a los obtenidos en la primera fase del estudio PROVIDE<sup>84</sup>).

#### b) Telaprevir (TVR):

Es también un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Se presenta en comprimidos de 375mg. La dosis diaria es de 1125mg (3 comprimidos) cada 12 horas. Se comprobó que esta dosis era igual de eficaz que cada 8 horas que fue la posología indicada en los primeros estudios<sup>82</sup>.

Se recomienda tomar tras una comida rica en grasas y se administra durante las 12 primeras semanas de tratamiento en combinación con Peg-IFN y RBV ajustada al peso.

Se metaboliza en el hígado por el CYP3A4, tiene una vida media de 9 a 11 horas lo que permite la pauta de 2 veces al día.

*Estudios de registro con TVR en pacientes naïve:*

- Al principio hubo 5 estudios en pacientes Naïve: Prove-1, Prove-2 y Prove-3, estudio 107 y estudio 208, todos fueron estudios en fase II.

El más importante el estudio Prove-3<sup>83</sup> realizado en pacientes sin respuesta a tratamiento convencional donde se observó mejor respuesta en pacientes tratados con TVR que en el grupo control. En este último estudio se incluyó un brazo de tratamiento con 24 semanas de duración con triple terapia observando un mayor porcentaje de rash cutáneo y sin

beneficio terapéutico ya que no mejoraba las tasas de RVS. Se determinó por tanto que la duración del tratamiento con TVR sería de 12 semanas y no superior.

Los estudios más relevantes son los siguientes, en fase III con desarrollo clínico:

- Estudio ADVANCE<sup>84</sup>, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes naïve para demostrar la superioridad de TVR frente al tratamiento convencional. El estudio constaba de 3 brazos de tratamiento.
  - Un grupo recibió las 12 primeras semanas de tratamiento TVR junto con Peg-IFN alfa-2a y RBV seguido de Peg-IFN alfa-2a+RBV hasta completar 24 o 48 semanas dependiendo si se conseguía una RVRe (T12PR).
  - El segundo igual pero con las primeras 8 semanas de triple terapia con TVR (T8PR).
  - Un último grupo control con Peg-IFN y RBV junto con placebo durante 48 semanas (PR48).

Se observaron mejores tasas de RVS en los grupos con TVR y globalmente mejores tasas de RVS para T12PR que para T8PR (75% vs 69% respectivamente) frente a un 44% en el grupo control.

La pauta de T12PR también fue superior en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis y el porcentaje de fallo virológico fue menor que en el brazo de T8PR (8% vs 13%)

Por todo lo anterior se recomendó el TVR durante las 12 primeras de tratamiento en combinación con Peg-IFN y RBV.

- Estudio ILLUMINATE<sup>85</sup>, se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento durante 24 semanas (T12PR24) frente al de 48 (T12PR48) cuando se alcanzaba una RVRe en pacientes naïve.

Los pacientes que alcanzaron una RVRe (65%) fueron randomizados en la semana 20 a seguir tratamiento durante 24 o 48 semanas.

Se obtuvieron unas tasas globales de RVS del 72%.

En este estudio se puso de manifiesto que pauta de T12PR24 no era inferior a la de 48 semanas en pacientes naïve que conseguían una RVRe, con tasas de RVS de 92% para T12PR24 y 88% para T12PR48 (sin diferencias estadísticamente significativas). El tratamiento guiado por la respuesta por tanto era eficaz para decidir la duración de tratamiento en pacientes naïve.

*Estudios de registro con TVR en pacientes pretratados:*

- Estudio REALIZE<sup>86</sup>, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes previamente no respondedores a tratamiento convencional. Un 26% de los pacientes eran cirróticos. Hubo 3 brazos de tratamiento:
  - El primero con T12PR48
  - El segundo brazo incluía una fase de lead-in de 4 semanas con Peg-IFN y RBV seguido de T12PR48
  - Un grupo control de PR48.

Se obtuvieron mejores tasas de RVS en los brazos de tratamiento con TVR con una RVS global del 65%, independiente de si había o no fase de lead-in, frente a un 17% en el grupo control.

Los mejores resultados se vieron en los pacientes recidivantes. (Tabla 1).

	RECIDIVANTES	RESPONDEDORES PARCIALES	RESPONDEDORES NULOS	RVS
Grupos TVR (global)	89%	57%	31%	65%
Grupo control	24%	15%	5%	17%

Tabla 1. Porcentaje de RVS entre los diferentes grupos de pacientes del estudio REALIZE<sup>86</sup>.

A raíz de estos estudios quedó constancia de la mayor eficacia en conseguir una RVS al añadir al tratamiento convencional BOC o TVR, tanto en pacientes naïve como en pretratados, por lo que se aprobaron para su uso comercial en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes con genotipo 1.

El aumento en las tasas de RVS va ligado a un aumento de los efectos secundarios con estos fármacos, que hacen más difícil el manejo de los pacientes y requieren en muchos casos un seguimiento estrecho.



c) Efectos secundarios en los estudios de registro:

*BOCEPREVIR:*

En los estudios SPRINT-2<sup>78</sup> y RESPOND-2<sup>79</sup> los efectos secundarios más frecuentes en los grupos que contenían BOC fueron la anemia y la disgeusia (sabor metálico). Estos efectos se observaron más frecuentemente en los pacientes cirróticos.

- La anemia fue el efecto secundario mayoritario, presente hasta en el 21-49% de los pacientes frente a un 13% 29% en el grupo control. En un porcentaje mínimo fue necesaria la supresión del tratamiento (2%).

La modificación de dosis de tratamiento, administración de EPO y transfusión de sangre fue más frecuente en pacientes con BOC que con Peg-IFN y RBV (26%, 41-46%, 3% vs 13%, 21-23%, 1% respectivamente).

- Otro efecto secundario que se observó de forma significativa fue la disgeusia, que ocurría aproximadamente en el doble de pacientes con BOC (37%-46%) que en el grupo control (11%-18%).
- La neutropenia y plaquetopenia también se observaron más frecuentemente en pacientes con BOC siendo también más graves que con el tratamiento convencional.

La neutropenia grado III/IV ocurrió en un 25%-36% vs 18% en grupos controles. La plaquetopenia fue en torno al 3% en pacientes con BOC frente a un 1% con tratamiento con Peg-IFN y RBV.

- El rash cutáneo ocurrió en el 14-17% de los pacientes con BOC vs el 5% en pacientes controles.
- El porcentaje de astenia, cefalea, náuseas, etc. fue similar que en los grupos controles.

*TELAPREVIR:*

Los efectos secundarios que se describieron con TVR fueron el rash, el prurito, anemia y trastornos gastrointestinales como los más frecuentes.

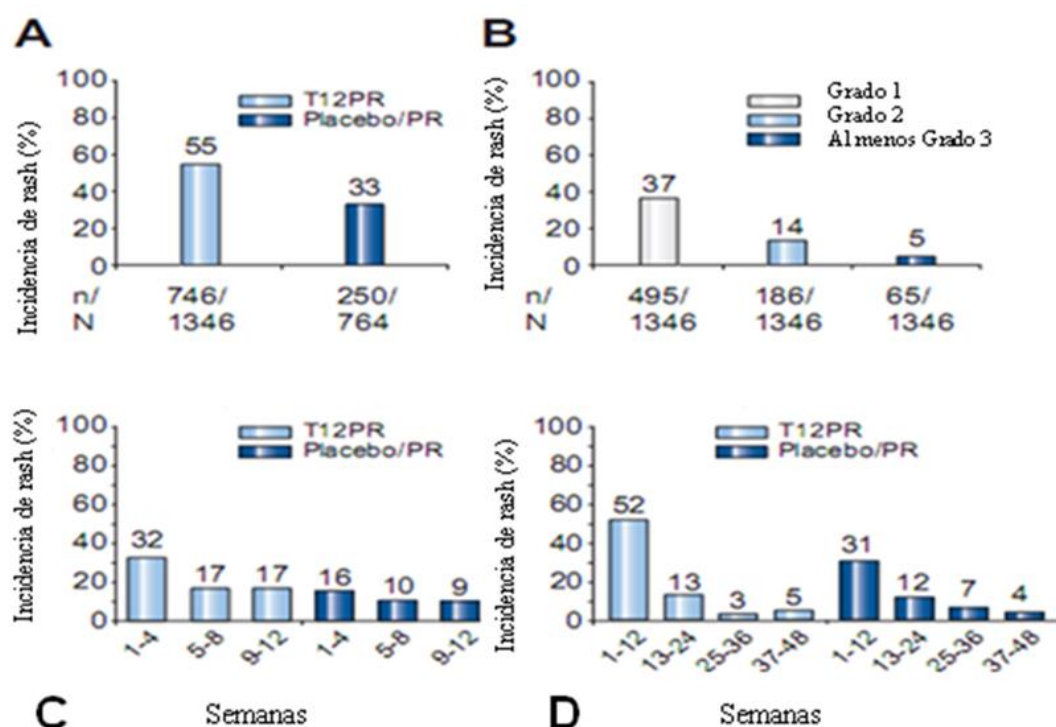
- La anemia tuvo una prevalencia del 37-39% frente a un 19% de los controles y provocó la discontinuación del tratamiento en aproximadamente un 1% de los pacientes<sup>84,85</sup>.

- Los cirróticos tuvieron más incidencia de anemia que los no cirróticos (44% vs 34%). La anemia fue en grado 3 (6.5-8,4g/dL) en el 13% de los pacientes frente a un 5% en el grupo control.
- El principal efecto secundario del TVR fue el rash cutáneo. Puede llegar a ser muy grave incluso mortal. Debido a este efecto secundario el tratamiento se restringió a las primeras 12 semanas.

En los estudios de registro se observó que un 55% de los pacientes desarrollaban rash (de forma global) con respecto a un 33% con el tratamiento convencional. Un 5% tuvieron un rash grado III en comparación con el 1% con Peg-IFN y RBV. (Gráfica 5).

La discontinuación del TVR debido a rash grave fue de 5,8% frente a un 0,3% en los grupos controles, la discontinuación de todo el tratamiento fue del 2,6% y ninguno en el grupo control.

El rash es más frecuente al inicio del tratamiento fundamentalmente en las 4 primeras semanas donde ocurre el 50% de los episodios, aunque puede suceder en cualquier punto del tratamiento<sup>87</sup>.



Gráfica 5: Incidencia de rash con Telaprevir 12 semanas en combinación con Peg-IFN y RBV (T12PR) en estudios de fase II/III controlados con placebo. En el gráfico A se

observa la incidencia global de rash en ambos brazos de tratamiento, en el gráfico B la incidencia según el grado de gravedad de rash, en el gráfico C la incidencia de rash en períodos de tiempo de 4 semanas y la D por períodos de 12 semanas<sup>87</sup>.

#### **1.4.3. Recomendaciones de tratamiento de VHC con triple terapia:**

Los resultados tan favorables de los estudios de registro, demostrando una mayor RVS, precipitó la aprobación comercial de BOC y TVR para el tratamiento de la hepatitis crónica C en combinación con Peg-IFN y RBV para pacientes únicamente con genotipo 1.

En España se aprobaron bajo una serie de recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios (AEMPS<sup>88</sup>).

El tratamiento triple básicamente iba dirigido a pacientes VHC, genotipo 1 con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis compensada (F4, en estadio Child A). Pacientes no respondedores a tratamientos previos: recidivantes (independientemente del grado de fibrosis), respondedores parciales, nulos o con respuesta indeterminada con una fibrosis mayor o igual a F2.

El resto de los pacientes, como son los naïve, los respondedores parciales, nulos o con respuesta indeterminada que tenían una fibrosis menor a F2 se recomendaba esperar a nuevos tratamientos.

##### **a) Valoración de enfermedad hepática previo al inicio del tratamiento:**

Previo al inicio del tratamiento antiviral hay que realizar una determinación basal de ARN-VHC, genotipo viral (los nuevos IP sólo van dirigidos a pacientes con genotipo 1) y evaluación de la fibrosis hepática. Hoy en día con la elastografía de transición, Fibroscan®, con o sin los índices serológicos de fibrosis, prácticamente no se requiere la realización de biopsia hepática. Sólo en casos de discrepancia o ante la sospecha de coexistencia de otras enfermedades hepáticas, se realizará biopsia hepática.

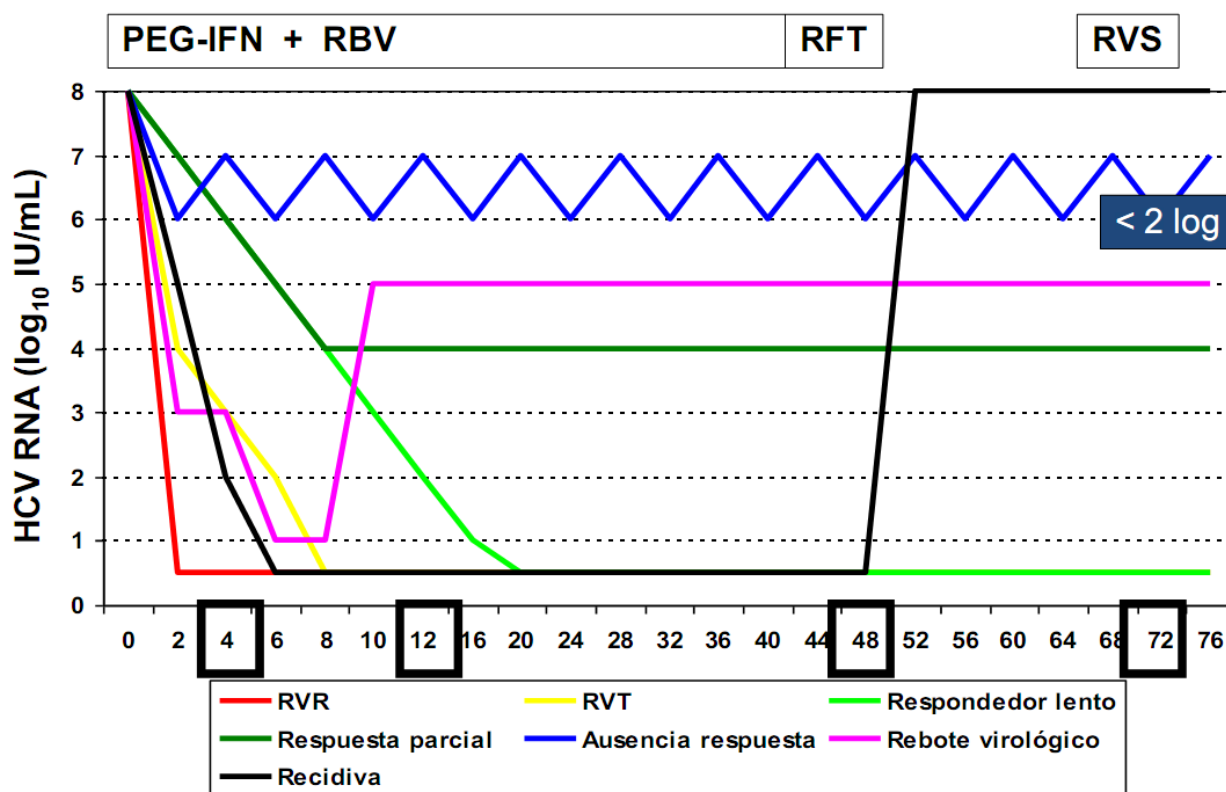
La determinación del polimorfismo de la IL28B, nos puede dar información sobre la sensibilidad al IFN y de la probabilidad de obtener una respuesta virológica rápida (RVR) por lo que puede guiar la estrategia de tratamiento.

##### **b) Conocer el tipo de respuesta a tratamientos previos:**

En estudios realizados se muestra que los pacientes naïve y los recidivantes son los que mejor responden al tratamiento frente a los respondedores nulos que son los que peor respuesta obtienen. El tipo de respuesta previa influye en la duración del tratamiento antiviral y nos orienta sobre las probabilidades de respuesta.

Tipos de respuesta al tratamiento: (Gráfica 6)

- 1.- Respuesta virológica rápida (RVR): ARN indetectable en semana 4 de tratamiento.
- 2.- Respuesta virológica precoz (EVR: Early virological response o cEVR: complete ): ARN detectable en semana 4 pero indetectable en semana 12 de tratamiento y hasta el final del tratamiento.
- 3.- Respuesta virológica tardía (DVR: Delayed virological response o pEVR: partial-EVR): La carga viral disminuye más de 2 log pero sigue siendo detectable en semana 12, indetectable en semana 24 y hasta el final del tratamiento.
- 4.- Respuesta al final del tratamiento (RFT): ARN indetectable al terminar el tratamiento, independientemente de su duración.
- 5.- Respuesta viral sostenida (RVS): Cuando el ARN permanece indetectable tras 24 semanas de finalizar el tratamiento.
6. Recidiva: Reaparición de carga viral tras finalizar el tratamiento antiviral
7. Rebote virológico o breakthrough (RV): Elevación de la carga viral más de 1 log<sub>10</sub> por encima del mínimo alcanzado durante el tratamiento.



Gráfica 6. Tipos de respuesta al tratamiento antiviral.

### c) Estrategia terapéutica:

#### *Pacientes naïve al tratamiento antiviral:*

Los pacientes con fibrosis avanzada F3 o cirrosis compensada (F4) independientemente de la IL28B iniciarán tratamiento con triple terapia.

#### *Pacientes pretratados:*

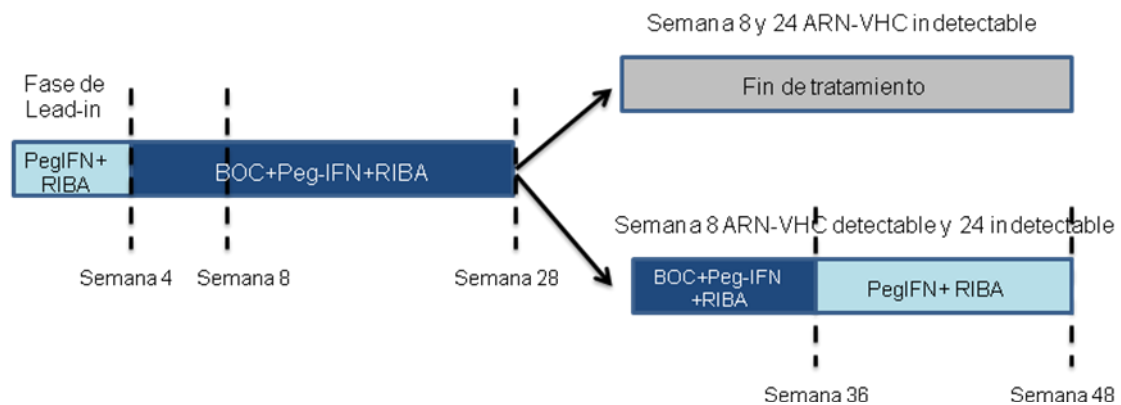
Los pacientes recidivantes por ser los que mejor respuesta tienen al tratamiento iniciarán tratamiento triple. Los pacientes respondedores parciales con fibrosis mayor de F2 podrán ser tratados con triple terapia. Aquellos respondedores nulos o con una respuesta desconocida a tratamientos previos y fibrosis mayor de F2 se realizará fase de lead-in, si se obtiene respuesta se continuará con tratamiento triple, en caso contrario se esperará a nuevos tratamientos.

- **BOCEPREVIR:**

Pacientes naïve sin cirrosis:

La duración del tratamiento será de 28 semanas, previa fase de lead-in, si la carga viral es indetectable en semanas 8 y 24.

En caso de que la carga viral de la semana 8 sea detectable y en la semana 24 indetectable, el tratamiento tendrá una duración de 48 semanas; en este caso se completará tratamiento con triple terapia hasta la semana 36 y a partir de ese momento con biterapia hasta la semana 48. (Esquema 4).



Esquema 4: Tratamiento con BOC.

Pacientes que han fracasado a tratamientos previos:

**Sin cirrosis:** El tratamiento tendrá una duración de 48 semanas. Tras la fase de lead-in se completará con triple terapia hasta la semana 36 y después Peg-INF y RBV hasta la semana 48.

**Con cirrosis y respondedores nulos:** Duración del tratamiento de 48 semanas, es decir, 4 semanas de lead-in seguido de 44 semanas de triple terapia.

Reglas de parada:

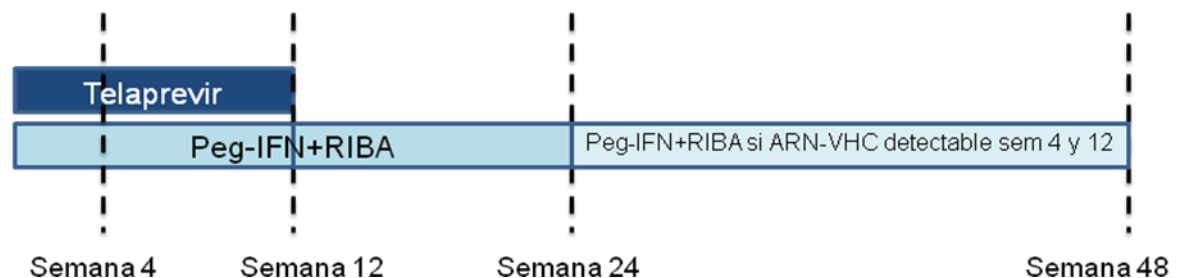
Se suspenderá todo el tratamiento si en semana 12 (semana 8 de triple terapia) el ARN-VHC es >100 UI/ml o es detectable en semana 24.

- **TELAPREVIR:**

El TVP se emplea en las primeras 12 semanas de tratamiento en todos los pacientes junto con biterapia. (Esquema 5).

Pacientes naïve y recidivantes, sin cirrosis:

Se administra TVP en combinación con peg-IFN y RIBA durante las primeras 12 semanas. En aquellos pacientes con ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12 (RVRe) el tratamiento será de 24 semanas en total. En caso contrario la duración será de 48 semanas.



Esquema 5: Tratamiento con TVR.

Pacientes con respuesta parcial o nula a tratamiento y cirróticos: La duración será de 48 semanas.

Reglas de parada: Se suspenderá todo el tratamiento si en semana 4 y 12 el ARN-VHC es  $> 1000$  UI/ml o detectable en semana 24.

En los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada se demostró (en un subanálisis del SPRINT-2 y RESPOND-2)<sup>89</sup> que si en la fase de lead-in la reducción de la carga viral es menor a  $1 \log_{10}$  la posibilidad de respuesta es prácticamente nula (10-14% vs a un 81% que respondían a la fase de lead-in) por lo que se recomienda en estos casos suspender el tratamiento y no iniciar triple terapia. Esta regla se aplica también a los pacientes con una respuesta previa desconocida y en respondedores nulos para predecir la sensibilidad al Interferón.

#### **1.4.4 Estudios de cohortes de práctica clínica real con los inhibidores de proteasa: BOC y TVR:**

Los datos de seguridad y eficacia que teníamos de los nuevos inhibidores de proteasa provenían de los estudios de registro, en los que mayoritariamente se incluyeron pacientes con fibrosis leve o moderada. La inclusión de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis fue poco representativa, que son en la práctica real, a los que se les ha indicado triple terapia según las recomendaciones de tratamiento.

Se han realizado varios estudios de cohortes de práctica clínica real de pacientes tanto en España como en otros países: Francia, Alemania, Austria y EEUU que son los que nos han permitido obtener los primeros datos del uso de BOC y TVR en estos pacientes con fibrosis avanzada y/o cirrosis.

En todas ellas se ha evaluado la eficacia, seguridad, tolerabilidad y tasa de respuesta virológica con estos fármacos.

##### **a) Cohorte CUPIC<sup>90</sup>**

Ha sido la primera cohorte de pacientes de las que se han obtenido datos y la más importante para BOC y TVR.

Es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, con datos procedentes de 56 centros. Recoge pacientes incluidos en la Autorización Temporal de Uso de Boceprevir y Telaprevir (ATU) en Francia.

Los pacientes seleccionados presentaban cirrosis hepática compensada (Child A), genotipo 1 tratados con TVR o BOC en programa de uso compasivo y acceso precoz en pacientes no respondedores (respondedores parciales y recidivantes) a tratamiento previo con Peg-IFN y RBV. Este estudio tiene gran importancia ya que fue el primer estudio que incluyó pacientes cirróticos y aportó datos sobre las tasas de RVS en semana 12 post-tratamiento.

En el análisis preliminar en el que se evaluó la RVS12 se incluyeron 485 pacientes no respondedores a tratamiento convencional con Peg-IFN y RBV. De estos, 295 fueron tratados con TVR y 190 con BOC. Las características basales se resumen en la tabla 2.



	TELAPREVIR (n=295)	BOCEPREVIR (n=190)
Child-Pugh A/B, n(%)	280 (95)/ 6 (2)	170 (93)/ 1 (1)
MELDscore, media (rango)	8.1 (6-22)	8,1 (6-22)
Varices esofágicas, n(%)	51 (35,2%)	37 (38,1%)
Plaquetas, media (rango)	151 (18-604)	144 (34-346)
Tipo de respuesta previa		
Recaída	116 (39%)	85 (45%)
Respuesta parcial	135 (46%)	80 (42%)
Respuesta nula	28 (10%)	9 (5%)
Otros	15 (5%)	16 (8%)

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en la cohorte CUPIC.

En general el 49% de pacientes tratados con TVP y el 41% con BOC lograron RVS en semana 12 post tratamiento (análisis por intención de tratar). Ésta respuesta fue mayor en los pacientes recidivantes (53% con TVP y 51% con BOC), siendo menor en pacientes con respuesta parcial (32% y 40%) y respuesta nula (29% y 11%) para TVP y BOC respectivamente. Estas tasas de RVS son menores que las observadas en los estudios de registro, aún así son superiores a las conseguidas con el tratamiento convencional, y se debe principalmente a que todos los pacientes incluidos en esta cohorte son cirróticos.

El motivo principal por el que los pacientes no alcanzaron una RVS en semana 12 fue:

- En el grupo de TVR (60%) por rebote virológico hasta en un 41% de los casos.
- En el grupo de BOC (57,9%) por regla de parada hasta en un 36% de los pacientes.

Otras causas menos frecuentes fueron la recidiva al suspender el tratamiento (un 27% en ambos grupos) y la interrupción por efectos adversos, siendo más frecuente en el grupo de TVR que BOC (14% vs 11% respectivamente).

Cuando se evaluó la seguridad de ambos fármacos se observó un importante número de acontecimientos adversos graves, significativamente mayor que en los estudios de registro: un 54,2% en el grupo de TVP y un 51% en el de BOC. (Tabla 3)

De forma mayoritaria estos efectos adversos fueron hematológicos, consistentes en su mayoría en anemia grave (Hb <8g/dL) en el 12,9% y 10% para TVP y BOC de forma respectiva, que requirieron el uso de eritropoyetina en la mayoría de los casos (56,9% y 62,6%) y en menor medida transfusión sanguínea (18% y 13,7%) para su manejo. La disminución de dosis de RBV se realizó en un porcentaje muy pequeño de pacientes probablemente por temor al impacto en la tasa de RVS.

También se observaron acontecimientos adversos no hematológicos graves predominando los procesos infecciosos (9,1% y 4,2% con TVR y BOC) y el exantema que fue más frecuente en el grupo de TVR presentándose en hasta un 6% de los pacientes comparado con un 1% en el grupo de BOC.

El resto de efectos adversos se detallan en la tabla 3.

Pacientes, n (% de pacientes con al menos un evento adverso)	Telaprevir (n=295)	Boceprevir (n=190)
Efectos adversos severos (AES)	535 en 160 pacientes (54,2%)	321 en 97 pacientes (51%)
Discontinuación prematura/ debido a AES	139 (47,1%)/63 (21,2%)	80 (42,1%)/27 (14,2%)
Fallecimiento	7 (2,4%)	3 (1,6%)
Infección (grado 3/4)	27 (9,1%)	8 (4,2%)
Descompensación hepática (grado 3/4)	15 (5,1%)	9 (4,7%)
Anemia (grado 3/4 : Hb<8g/dL)	38 (12,9%)	19 (10%)
Rash (grado 3/SCAR)	16 (5,4%)/2(0,6%)	2 (1%)/
EPO/transfusión	168 (57%)/53 (18%)	119(62,6%)/26 (13,7%)
G-CSF	8 (2,7%)	13 (6,8%)
Trombopoyetina (TPO)	6 (2%)	3 (1,6%)

Tabla 3: Relación de efectos adversos de la cohorte CUPIC

En este estudio, la cifra de plaquetas <100.000mm<sup>3</sup> y albúmina sérica <3,5g/dL, se identificaron como factores predictores de complicaciones severas (infección grave, muerte o descompensación) alcanzando el 44,1% en aquellos pacientes en los que concurrían estos

dos parámetros, mientras que en los pacientes que mantenían rangos normales de plaquetas y albúmina fue del 3,4%.

En función de estos resultados, se publicó en Julio de 2013 una nota de la AEMPS<sup>88</sup>, con la recomendación de que los pacientes mono-infectados o co-infectados por el VIH, cirrosis post-trasplante hepático, naïve, F4, con enfermedad hepática avanzada, historia de descompensaciones previas, recuento de plaquetas  $<100.000 \text{ mm}^3$  y albúmina  $<3,5\text{g/dL}$  deben ser tratados en centros con experiencia en enfermedad hepática avanzada, donde esté disponible o sea de fácil acceso el trasplante hepático.

La conclusión de estos datos de la cohorte CUPIC es que el tratamiento triple proporciona una alta tasa de respuesta virológica sostenida en la semana 12 en todos los grupos de pacientes, siendo ésta mayor en los pacientes recidivantes. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves es más elevada que la observada en los ensayos clínicos en fase III, debido a que en la práctica clínica real los pacientes presentan hepatopatías en estadios más evolucionados que en muchos casos supone la exclusión en los ensayos clínicos.

En los siguientes estudios de cohortes se obtuvieron unos resultados similares por lo que avalan y confirman estos resultados.

b) Programa de uso compasivo de Boceprevir en España<sup>91</sup>: Cohorte multicéntrica, prospectiva, llevada a cabo en 12 centros nacionales, que reclutó un total de 170 pacientes, naïve y pretratados, F3-F4, con hepatopatía crónica compensada Child-Pugh A. Se incluyeron alto porcentaje de pacientes cirróticos y no respondedores (78,8%-80% respectivamente). Los datos disponibles son de RVS12.

Un 36,5% de los pacientes presentó efectos adversos graves. La anemia fue el efecto hematológico más frecuente.

La interrupción precoz de la terapia antiviral se vio globalmente en un 36,5% de los pacientes. La causa principal fue el fracaso virológico que se observó en un 23,5 % de los pacientes, debido en primer lugar a fallo de lead-in, seguidos por regla de parada.

Los efectos adversos graves fueron la segunda causa más frecuente de interrupción del tratamiento. En esta cohorte se observó que la totalidad de las infecciones severas fueron de origen pulmonar.

El 58,9% de los pacientes presentaron respuesta a la fase de lead-in, de estos el 67% tuvo RVS12.


El 37% no obtuvo respuesta al lead-in, a pesar de ello continuaron con el tratamiento el 61,9% de los pacientes, obteniendo RVS12, el 30,7% de los mismos.

El tratamiento con BOC es eficaz en la negativización de la viremia en semana 12 en pacientes con fibrosis avanzada (68%), pero que conlleva hasta un 30% de efectos adversos graves.


En la EASL 2013 se presentó un meta-análisis que incluyó 5 ensayos clínicos en fase III sobre eficacia y seguridad con BOC <sup>92</sup>. Se determinó que los pacientes con más probabilidad de alcanzar una RVS eran aquellos que en semana 8 la carga viral disminuía más de 3 log con respecto a la carga viral basal independientemente del grado de fibrosis. Es más, en aquellos pacientes con pobre respuesta a Interferón (disminución de menos de 1 log<sub>10</sub> en fase de lead-in) y que en semana 8 de triple terapia con BOC no haya disminuido más de 3 log<sub>10</sub> la carga viral basal la probabilidad de conseguir una RVS es 0.

Existen otras cohortes de práctica clínica real en otros países, como la cohorte de veteranos americanos<sup>93</sup>, el programa de acceso precoz a TVR<sup>94</sup>, los estudios sobre cohortes alemanas, <sup>95,96</sup> y la cohorte austriaca<sup>97</sup> que confirman estos resultados. En este último estudio se observó que la presencia de niveles de albúmina por debajo de 3,5g/dL y gradiente de presión venosa hepática (HVPG) mayor de 10mmHg se mostraron estadísticamente significativos como factores predictores de infecciones graves (Tabla 4).


	Plaquetas ≥ 90G/l (n=114)	Plaquetas < 90G/l (n=17)	Albúmina ≥ 35g/l (n=121)	Albúmina <35g/l (n=10)	HVPG <10mmHg (n=12)	HVPG ≥ 10mmHg (n=12)
Evento, n(%)	16 (14)	4 (24)	14 (12)	6 (60)	0 (0)	6 (33)
No evento, n (%)	98 (86)	13 (76)	107 (88)	4 (40)	12 (100)	12 (67)



p= no significativa



p<0,001



p<0,05

Tabla 4: Factores predictivos de infecciones graves. Adaptado de Rutter et al. EASL 2013<sup>97</sup>.

Práctica clínica real					
CUPIC					100%
EAP <sup>1</sup>				44%	55%
TARGET	62% other				38%
German cohort	84% other				16%
Ensayos clínicos	F0	F1	F2	F3	F4
ADVANCE <sup>1</sup>	36%		42%	15%	6%
REALIZE <sup>1</sup>	22%		29%	22%	26%
SPRINT 2 <sup>1</sup>		86%		5%	6%
RESPOND 2 <sup>1</sup>		73%		7%	12%
	Cáncer hepático				

Esquema 6: Resumen de sujetos con diferentes grados de fibrosis incluidos en los ensayos clínicos y en las cohortes de práctica clínica real.

#### 1.4.5 Manejo de los efectos secundarios en la práctica clínica real:

Con los datos obtenidos de las cohortes práctica clínica real con BOC y TVR, se observa que tienen mayor eficacia en conseguir una RVS tanto en pacientes naïve como pretratados. Sin embargo, esto se acompaña de un mayor número de efectos adversos. Principalmente esto se confirma en pacientes tratados en la práctica real con fibrosis avanzada y cirrosis, en los que los efectos secundarios pueden ser muy graves y requieren una vigilancia estrecha. El manejo de los efectos secundarios supone, por tanto, un reto para el clínico.

##### a) Manejo de la anemia:

La anemia es secundaria al efecto hemolítico de la RBV y en menor medida secundaria a los efectos sobre la producción medular del Interferón. Al añadir el inhibidor de la proteasa al tratamiento las tasas de anemia han aumentado de forma significativa.

Tal y como se ha visto anteriormente, la anemia es el principal efecto secundario de la triple terapia y el que plantea un manejo más complejo y exhaustivo.

Existen ciertos factores predictores de anemia durante la triple terapia como son: la edad avanzada, el sexo femenino, partir de hemoglobina basal baja (<12gr/dL para mujeres y <13gr/dL para hombres), los pacientes cirróticos e iniciar el tratamiento con dosis de RBV superiores a 1200mg<sup>98</sup>.

En concreto para pacientes bajo tratamiento con TVR tener un IMC < 25kg/m<sup>2</sup> y ser diabético también se consideran factores predictivos de anemia<sup>99,100</sup>.

Para pacientes con BOC además influye el uso de estatinas, antecedente de anemia durante tratamiento previo o durante la fase de lead-in y un aclaramiento de creatinina bajo<sup>98</sup>. (Tabla 5).

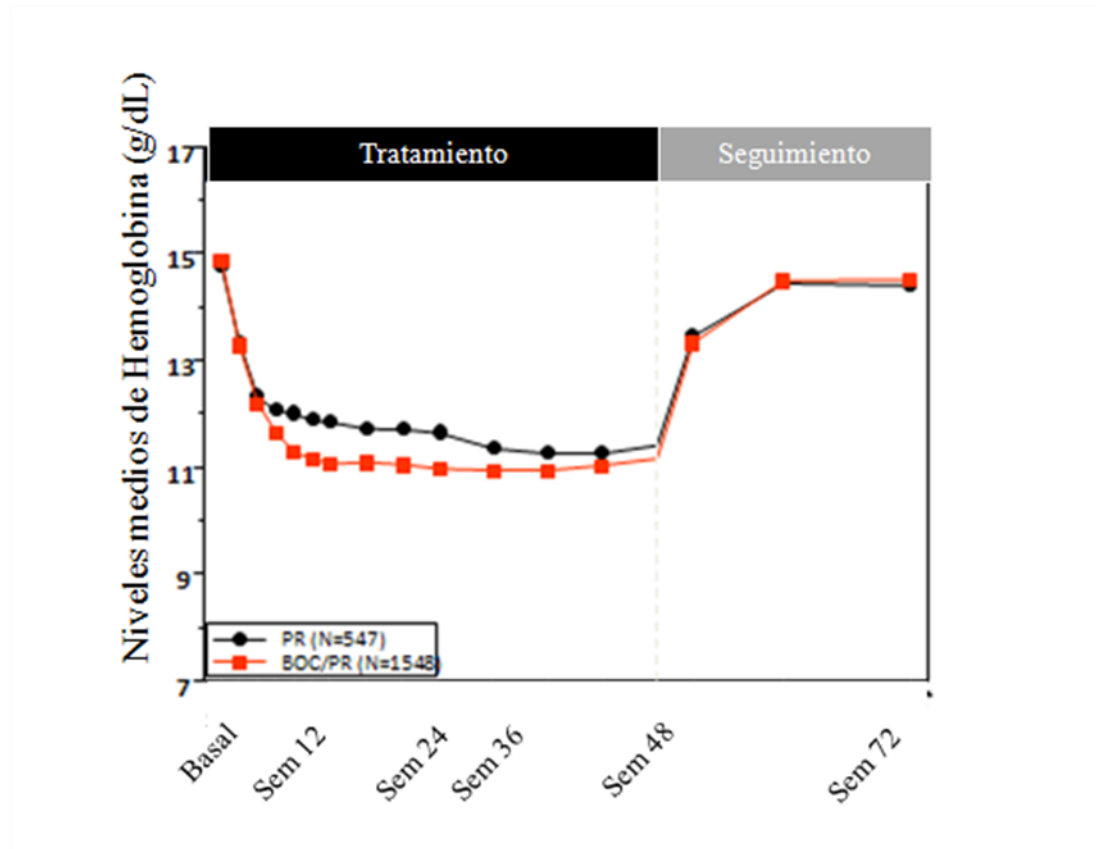
TIPO DE TRATAMIENTO/FACTOR	TERAPIA CON PEG-IFN Y RBV	TRIPLE TERAPIA CON TELAPREVIR	TRIPLE TERAPIA CON BOCEPREVIR
Edad	>50 años	>50 años	>40 años
Sexo	Femenino	Femenino en análisis univariado	Femenino
IMC		<23kg/m <sup>2</sup>	
Uso estatinas			Uso estatinas
Niveles Hb basal	Hb basal baja	Hb basal baja	Hb basal baja
Grado de enf hepática	Cirrosis	Fibrosis avanzada	Fibrosis avanzada
Función renal	Creatinina >1,5mg/dl, aclaramiento de Cr<80ml/min		Aclaramiento creatinina <80ml/min
Dosis de RBV	>12mg/kg		
Polimorfismo ITPA	Polimorfismo ITPA	Polimorfismo ITPA	Polimorfismo ITPA
Factores durante el tratamiento	Disminución de Hb en las primeras semanas de tratamiento (>1,5-2g/dL en semana 2)	Niveles bajos de Hb en semana 2 (<13g/dL)	Disminución de Hb en fase de lead-in

Tabla 5: Factores predictivos de anemia en pacientes tratados con biterapia y triple terapia. Adaptado de Romero-Gómez et al<sup>98</sup>.

También se han identificado factores genéticos como variaciones en el gen ITPA (inosina trifosfato pirofosfatasa). De hecho, se han determinado varios polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) que afectan a la actividad de dicho gen. Así, si aumenta la actividad de la ITPA se favorece la anemia ya que se induce una anemia hemolítica por RBV<sup>101</sup>.

Se ha observado que los pacientes con una disminución superior a 3g/dL de hemoglobina durante la fase de lead-in desarrollarán anemia en las siguientes 4 semanas con una probabilidad superior al 80%<sup>102</sup>. (Gráfica 7)

Hay que identificar, por este motivo, a estos pacientes en riesgo de presentar anemia durante el tratamiento y adelantarnos terapéuticamente al desarrollo de una anemia más grave.



Gráfica 7: Disminución y comportamiento de niveles de hemoglobina durante el tratamiento antiviral. Adaptado de Sulkowski MS et al. Journal of Hepatology<sup>102</sup>.

### *Estrategia terapéutica*

- Reducción de dosis de RBV

Se ha demostrado en un análisis post hoc de los estudios de registro, que la reducción de RBV durante la triple terapia no tiene un impacto en la RVS<sup>103</sup>. Además, esto es independiente del momento de reducción y de la carga viral y es aplicable tanto para pacientes naïve como pretratados<sup>103</sup>.

En el estudio de Poordad et al<sup>104</sup> se comparó la disminución de la dosis de RBV con la administración de EPO en pacientes que durante el tratamiento presentaban una hemoglobina menor de 10g/dL. No hubo diferencias en términos de RVS, por lo que ambas intervenciones son efectivas. Hay que señalar que en el brazo de EPO hubo que llevar a cabo una segunda intervención en más porcentaje de pacientes que si la primera medida era la disminución de RBV.

- Adición de EPO al tratamiento:

Si con la reducción de dosis de RBV la anemia siguiera acentuándose o el paciente empeorara sus síntomas, se administrará EPO (Alfa-Epoetina a dosis 40,000 IU/semana o Darbopoetina 1.5mcg/kg/semana)

El efecto de la EPO no es inmediato, tarda alrededor de 3 semanas en estimular la producción de glóbulos rojos, por lo que en estos casos el tratamiento precoz es esencial.

Se suspenderá la EPO cuando la hemoglobina sea superior a 12g/dL.

- Transfusión sanguínea:

La transfusión de hemoconcentrados está indicada cuando los niveles de hemoglobina disminuyen por debajo de 7,5g/dL, el paciente está muy sintomático y/o no ha respondido a las anteriores medidas.

En resumen y teniendo en cuenta el trabajo de Romero-Gómez et al<sup>104</sup> podemos concluir que:

La reducción de RBV o la administración de EPO son terapias eficaces para el tratamiento de la anemia y no afectan a la RVS.

La disminución de RBV debe ser la primera intervención terapéutica a realizar, que es independiente de la carga viral y del momento de reducción, y que al contrario de lo que se pensaba anteriormente, no tiene un impacto en la RVS.

La transfusión se reserva para casos en los que los pacientes estén muy sintomáticos, con Hb por debajo de 7,5g/dL y las anteriores medidas no hayan sido eficaces.

Estos datos hay que tomarlos con cautela en pacientes cirróticos y es posible que sean necesarios más estudios hasta hacer una recomendación totalmente firme.

b) Neutropenia y trombopenia:



Tanto la neutropenia como la trombocitopenia son efectos adversos menos frecuentes y de menor gravedad que la anemia ocurriendo mayoritariamente en pacientes cirróticos, en un pequeño porcentaje de casos es necesaria la administración de factores estimuladores de crecimiento (G-CSF) para su corrección<sup>90,91</sup>.

c) Infecciones:

La tasa de infecciones como el resto de los efectos secundarios son más frecuentes y más graves en los pacientes cirróticos ya que presentan, por su hepatopatía crónica, una alteración inmunológica de base.

Se ha visto que la adición de BOC y TVR al tratamiento convencional incrementa el riesgo de padecer infecciones, predominando las de origen bacteriano, especialmente las del tracto respiratorio<sup>90, 105</sup> que requieren en muchos casos el tratamiento intrahospitalario.

d) Descompensación hidrópica:

En torno a un 5% en los pacientes de la cohorte CUPIC<sup>96</sup> sufrieron descompensación de su hepatopatía de base con el tratamiento, que concuerda con datos de otros estudios.

e) Rash:

El rash se asocia mayoritariamente a TVR, en los estudios de práctica clínica real el porcentaje de rash está en torno al 50%, pero la mayoría de las reacciones cutáneas son leves.

El rash de carácter leve (grado I y II) se manejarán con antihistamínicos para control del prurito si lo hubiera, hidratación cutánea o cremas tópicas de corticoides. En principio no hay necesidad de interrumpir el tratamiento salvo que el exantema progrese o empeore. En ningún caso se disminuirá la dosis de TVR<sup>87</sup>.

En casos de rash grave, afectación de más de 50% de la superficie corporal (grado III) o en las formas de mayor gravedad como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) o erupción ampollosa generalizada (grado IV) que pueden llegar a ser mortales se interrumpirá TVR de forma definitiva. Se solicitará valoración por parte especialista en dermatología y en muchas ocasiones puede requerir ingreso hospitalario, incluso en unidad de cuidados intensivos, para una estrecha vigilancia ya que puede ocasionar el fallecimiento del sujeto<sup>87</sup>. En los rash grado III se puede dejar tratamiento con biterapia y reevaluar.

No hay que olvidar los efectos secundarios aunque son bien conocidos del tratamiento con Peg-IFN y RVB.

#### **1.4.6. Tratamiento antiviral en poblaciones especiales:**

Aunque el grueso de los pacientes es ocupado por aquellos monoinfectados por VHC, no hay que olvidar que existen otras situaciones como son los pacientes cirróticos y en fase de descompensación, coinfectados por VHB, VIH, los pacientes post trasplantados hepáticos, pacientes con VHC en hemodiálisis, etc., en los que el manejo es diferente y más complejo.

Aún con los nuevos AAD existen ciertos problemas en cuanto a estas poblaciones, no hay estudios en pacientes cirróticos descompensados por lo que no se puede recomendar su uso, y en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30m/min por ejemplo no se recomienda el uso de Sofosbuvir por lo que todavía quedan cuestiones pendientes de solucionar.

En la era de BOC y TVR se trataron pacientes en estas condiciones difíciles de tratar ya que era la única opción de tratamiento en ese momento, lo cual fue un auténtico reto:

##### **a) Pacientes con cirrosis hepática:**

Como ya se ha mencionado, los pacientes cirróticos constituyen un grupo de pacientes difíciles de tratar. Los efectos adversos fueron en general más frecuentes con un 54% y 51% para TVR y BOC<sup>90</sup> respectivamente que con el tratamiento convencional, con un mayor porcentaje de efectos secundarios graves que incluyen: anemia, descompensación hepática, infecciones severas etc. que incluso, aunque en muy pequeño porcentaje han tenido un desenlace fatal.

Los efectos adversos graves se relacionaron con un recuento plaquetario por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup> y albúmina por debajo de 3,5 g/L. En los casos en los que concurren ambos parámetros se ha observado que el riesgo de desarrollar efectos secundarios graves es superior al 50% con los últimos datos de la cohorte CUPIC<sup>90</sup> (Tabla 6).

FACTORES	N	Plaquetas $\leq$ 100.000/mm <sup>3</sup>	Plaquetas $\geq$ 100.000/mm <sup>3</sup>
Albúmina <35g/L	N Complicaciones RVS12, n(%)	37 19 (51,4%) 10 (27,0%)	31 5 (16,1%) 8 (29,0%)
Albúmina >35g/L	N Complicaciones RVS12, n(%)	74 9 (12,2%) 27 (36,5%)	306 19 (6,2%) 168 (54,9%)

Tabla 6: Riesgo de efectos secundarios graves en función de cifra de plaquetas y albúmina.

Estos efectos no se vieron en los estudios de registro ya que se incluyeron pacientes con hepatopatía muy estable y sin hipertensión portal significativa.

Debido a esto hubo que ser cautelosos en la selección de pacientes cirróticos antes de iniciar tratamiento triple, teniendo en cuenta la cifra de plaquetas y albúmina de estos pacientes como factores predictores de efectos secundarios graves.

b) Pacientes coinfectados VHB:

En estos pacientes suele predominar el efecto del VHC sobre el VHB. Se ha visto que el VHC tiene una influencia sobre el VHB reduciendo su replicación o incluso inhibiéndola, haciendo que la lesión hepática debida al VHB sea menor. Se ha asociado también con niveles más bajos de ADN-VHB y con un aumento de tasas de seroconversión del HBsAg. Sin embargo el daño hepático es mayor en pacientes coinfectados así como el desarrollo de hepatocarcinoma. El tratamiento tiene las mismas indicaciones que para mono infectados y hay que descartar infección por virus delta.

Existe un riesgo durante el tratamiento antiviral o tras el mismo que ocurra una reactivación del VHC. En ese caso hay que iniciar tratamiento antiviral para VHB.

c) Pacientes coinfectados VIH.

Los pacientes coinfectados tienen una más rápida progresión del VHC aunque el VIH esté controlado con tratamiento. El VHC es la comorbilidad más importante que presentan los enfermos de VIH y además aumenta la toxicidad del tratamiento antirretroviral. Las indicaciones de tratamiento son las mismas que para pacientes mono infectados y se pueden encontrar en el documento de Consenso GESIDA<sup>106</sup>.

d) Pacientes post trasplante hepático:

En pacientes que se trasplantan con ARN-VHC positivo la recidiva del virus en el injerto es universal. En estos pacientes el curso de la enfermedad es más rápida que en los inmunocompetentes y hasta un tercio de estos pacientes estarán en fase de cirrosis en los 5 años siguientes (los llamados fibrosadores rápidos). Este curso acelerado de la enfermedad es mucho menor en pacientes que se trasplantan con un ARN-VHC indetectable<sup>107, 108</sup>.

Es necesario identificar a estos pacientes fibrosadores rápidos capaces de seguir una progresión de la enfermedad en poco tiempo y con riesgo de perder el injerto, ya sea mediante biopsia hepática o con métodos no invasivos. Estos pacientes se beneficiarán del tratamiento antiviral para frenar e impedir el daño hepático secundario al VHC y lograr negativizar el virus ya que esto tiene un gran impacto en la supervivencia.

Previamente, tras un año del trasplante los pacientes presentaban un grado de fibrosis mayor o igual a 2 en escala METAVIR o un gradiente venoso hepático (HVPG) mayor de 6mmHg se iniciaba tratamiento antiviral ya que estos pacientes tenían alto riesgo de descompensación hepática y muerte<sup>109</sup>. Las tasas de RVS que se conseguían eran aceptables, en torno a un 30% en diferentes trabajos, pero con alto porcentaje de discontinuación del tratamiento, efectos secundarios, reducción de dosis, mala tolerancia al tratamiento, etc. A pesar de esto los pacientes que conseguían con el tratamiento una RVS tenían mayor supervivencia que los que por el contrario no la tenían<sup>110</sup>. Además, la RVS disminuía el HVPG y por tanto sus complicaciones<sup>111</sup>.

Con la llegada de BOC y TVR se observó en los diferentes estudios realizados mejores porcentajes de RVS, pero con mayor número de pacientes que discontinuaban el tratamiento por pobre tolerancia requiriendo ajuste de dosis más frecuentemente. Además, con efectos secundarios graves potencialmente mortales, debido en gran parte a la mayor toxicidad hematológica.

Por este motivo había que prestar especial atención a las interacciones farmacológicas con BOC y TVR y los fármacos inmunosupresores, en concreto con los inhibidores de la calcineurina (Tabla 7). Al inicio de tratamiento triple se debía disminuir un cuarto la dosis de Ciclosporina y un 1/30 la dosis de Tacrolimus para los pacientes que inicien TVR; en cambio para BOC se reducirá la Ciclosporina a la mitad y el Tacrolimus 1/8, por lo que había que tener un preciso control de los niveles farmacológicos para evitar por un lado el rechazo del injerto y por otro la toxicidad<sup>112</sup>.

Fármacos	Telaprevir	Boceprevir
CsA	Reducir ~ 1/4 dosis (200mg/d a 50mg/d)	Reducir ~ 1/2 la dosis (200mg/d a 100mg/d)
TAC	Reducir ~ 1/30 la dosis (2mg/d a 0,5mg/ <b>semana</b> )	Reducir ~ 1/8 la dosis (4mg/d a 0,5mg/d)

Tabla 7: Pauta de reducción de dosis de Inmunosupresor desde el primer día de tratamiento antiviral, adaptado de Coilly A et al<sup>112</sup>.

En un estudio multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con recidiva del virus (al menos F2) y fueron tratados con BOC o TVR<sup>113</sup> se obtuvieron tasas de RVS en torno al 50-60% que supone una mejoría en torno a un 30% en comparación con el tratamiento convencional pero con los inconvenientes ya mencionados.

Como se ha mencionado anteriormente también en pacientes postrasplantados existen múltiples estudios que avalan la superioridad de los nuevos antivirales para tratar a estos pacientes.

Con los nuevos antivirales y con los tratamientos libres de Interferón el tratamiento de estos pacientes será más sencillo, con menos interacciones y efectos secundarios. El objetivo será que los pacientes se traten antes del trasplante hepático para conseguir una carga viral indetectable y evitar así la recurrencia posterior.

e) Pacientes con VHC en hemodiálisis-trasplante renal:

Existe una alta prevalencia de pacientes infectados por VHC en hemodiálisis, que es una causa conocida de transmisión de VHC. Empeora el pronóstico ya que está asociado con un aumento de mortalidad en estos pacientes, aunque la causa fundamental de muerte es de origen cardiovascular. En pacientes en los que es posible un trasplante renal hay que valorar el tratamiento antiviral previo al mismo. Antes de los nuevos AAD el tratamiento era altamente complejo debido al ajuste de dosis necesario de Peg-IFN y RVB de acuerdo al aclaramiento renal (Tabla 8).

Cuando el aclaramiento de creatinina era bajo, la dosis de RBV en muchos casos será de 200mg al día o cada 2-3 días y había que tener especial cuidado con la anemia en estos pacientes, por lo que también era esencial el tratamiento de apoyo con dosis adecuadas EPO.

	Dosis de Peg-IFN	Dosis de RBV
Aclaramiento creatinina 40-60ml/min	PEG-IFNa2a 180-135mg/sem o PEG-IFNa2b 1mg/Kg/sem	RBV 400 – 800 mg/día.
Aclaramiento creatinina < 40ml/min	PEG-IFNa2a 135mg/sem o PEG-IFNa2b 0,5mg/Kg/sem	RBV < 400 mg/día.

Tabla 8: Ajuste de dosis de Peg-IFN y RBV en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes trasplantados renales, el Interferón estaba asociado a elevados porcentajes de rechazo del injerto por lo que en esta circunstancia está contraindicado su uso y se debe indicar tratamiento antiviral previo al trasplante.

Hay escasos estudios en esta población y con escaso número de pacientes, pero tanto el BOC como el TVR al no tener una excreción renal se pueden usar como muestran estudios de farmacocinética<sup>114, 115</sup>.

Por otra parte, han demostrado aumentar las tasas de RVS aunque como en el resto de los pacientes incrementa los efectos secundarios, especialmente la anemia. En un estudio<sup>116</sup> con triple terapia con TVR durante 12 o 36 semanas en pacientes pretrasplante renal se obtuvieron tasas de RVS24 del 70-72%.

Los nuevos tratamientos libres de Interferón e incluso sin RBV abrirían una puerta hacia la curación de estos pacientes. Se evitaría la complicada monitorización de la dosis de RBV, la disminución de efectos secundarios, principalmente la anemia y se facilitaría el acceso al tratamiento antiviral, que en la actualidad tiene sus limitaciones debido también a las comorbilidades que presentan estos pacientes. Son necesarios más estudios con los nuevos AAD sobre esta población.

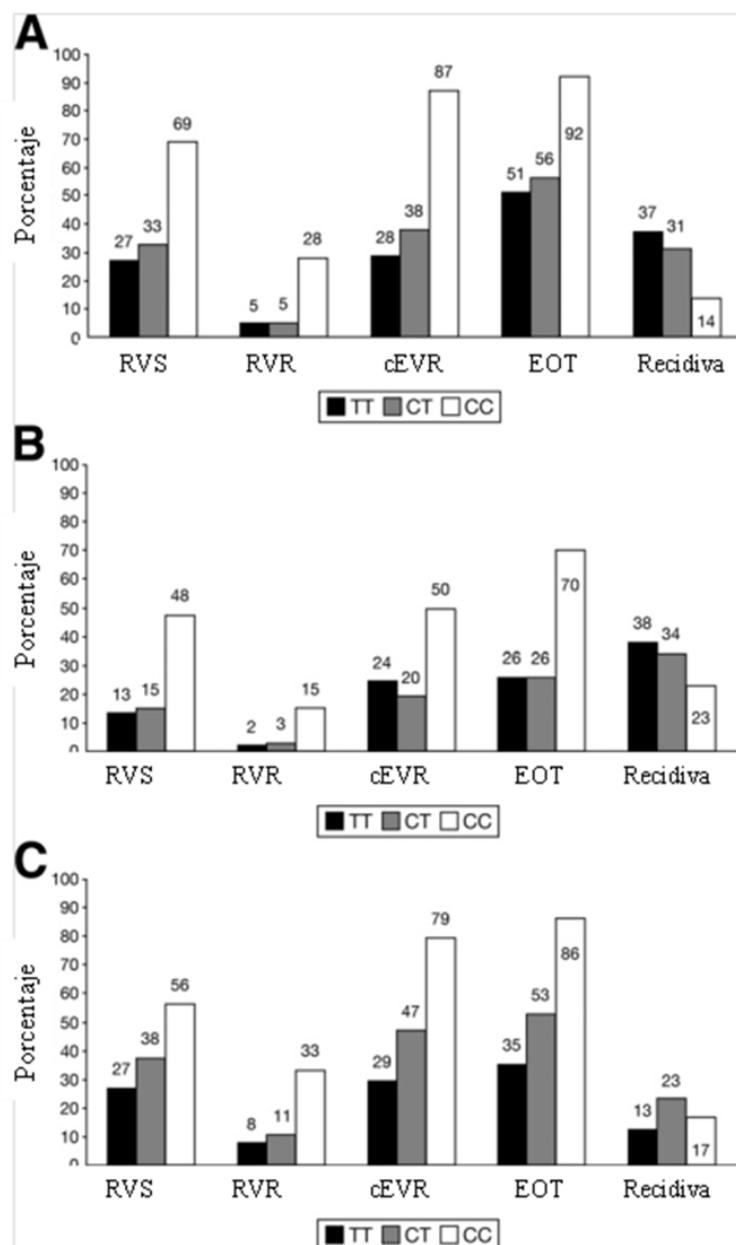
## **1.5 FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERON:**

### **1.5.1 Factores dependientes del huésped:**

#### **a) IL28B:**

Como se vio en el estudio de *Ge et al* tener un polimorfismo favorable de la IL28B (CC) incrementa las tasas de RVS en pacientes con genotipo 1, naïve, en todas las razas, siendo la mayor respuesta en pacientes caucásicos, seguidos de los europeos y siendo los africanos los que con menor frecuencia lo presentan (Gráfica 8). Los pacientes con el genotipo favorable tenían tasas de RVS 2-3 veces superiores a los que lo tenían desfavorable (TT) por lo que es un factor predictor muy importante de respuesta al tratamiento<sup>75</sup>. Es útil tanto para pacientes naïve como pretratados y en pacientes bajo tratamiento convencional o con triple terapia.

A pesar de la importancia de la IL28B, se observó que el factor más importante implicado en lograr una RVS era tener una RVR<sup>117</sup>.



Gráfica 8: Respuestas virológicas en función de la IL28B y raza. A=Caucásica, B= Afroamericanos C= Hispánicos<sup>117</sup>.

#### b) Edad:

Los pacientes más jóvenes tienen en general mayor probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral que pacientes de edad avanzada. En un estudio que analizó los factores relacionados con la RVS entre pacientes mayores y menores de 50 años se vio que los pacientes mayores tenían RVS del 39% vs el 52% en personas más jóvenes y con mayores tasas de recidiva (41% vs 25% respectivamente). Los pacientes de edad más avanzada



toleraban peor el tratamiento, tenían mayor porcentaje de abandonos y necesitaban con mayor frecuencia una modificación de dosis de RBV lo que podía contribuir a la menor respuesta <sup>118, 119</sup>.

c) Presencia de cirrosis hepática:

Como ya se ha comentado previamente, se considera una población difícil de tratar y en todos los estudios y cohortes de práctica clínica real tienen menor probabilidad de alcanzar una RVS que los pacientes con fibrosis leve-moderada.

d) Esteatosis hepática:

En 2 estudios se ha comprobado que la esteatosis hepática dificulta lograr una EVR y una RVS con el tratamiento <sup>120, 121</sup>.

De hecho se ha identificado como un factor independiente para la recidiva en pacientes con genotipo 3 <sup>122</sup>.

Recientemente se ha visto que la esteatosis hepática en el genotipo 3 tiene un mecanismo patogénico diferente al del resto de genotipos y que puede influir en la respuesta al Interferón por lo que sería necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes considerados “difíciles de tratar”.

e) Resistencia a la insulina y diabetes mellitus:

Estos son 2 factores muy unidos a la obesidad que están asociados a menores tasas de RVS. Se ha visto que cuando se consigue una RVS se atenúa la resistencia a la insulina, las células beta pancreáticas vuelven a funcionar con normalidad y se mejora el metabolismo de la glucosa <sup>123, 124</sup>.

### **1.5.2 Factores virales:**

a) Genotipo:

El tratamiento triple va dirigido exclusivamente para pacientes con genotipo 1. Dentro del genotipo 1, el genotipo 1b responde mejor al tratamiento que el genotipo 1a tanto para Peg-IFN y RBV, triple terapia e incluso con los nuevos tratamientos libres de Interferón como ya se ha comentado. Actualmente el genotipo 3 es el que supone un reto de tratamiento ya que se ha visto que es el que tiene una peor respuesta al tratamiento.

#### b) ARN-VHC basal:

Partir de baja carga viral (<400.000-800.000 UI/nl) es un factor predictor independiente de buena respuesta al tratamiento<sup>125</sup>.

#### d) Respuesta virológica durante el tratamiento:

##### *Lead-in:*

Se ha visto en los últimos datos del estudio PROVIDE<sup>84</sup> que la respuesta a interferón en la fase de lead-in es también un factor predictor de RVS. Entre los pacientes con respuesta al lead-in se consiguieron tasas de RVS globales del 76% mientras que en los pacientes que fallaron a esta fase fue del 48%. Los pacientes que no suelen responder a la fase de lead-in son los pacientes pretratados con una respuesta nula al tratamiento.

##### *EVR:*

No presentar una respuesta virológica precoz (EVR), es decir, no tener una carga viral indetectable en semana 12, es un factor predictor de falta de respuesta al tratamiento.

##### *RVR:*

Conseguir una RVR (carga viral indetectable en semana 4) se ha identificado como el factor predictor más potente de alcanzar una RVS. Esto se ha visto en diferentes estudios<sup>125, 126, 127, 128, 129</sup>.

En el estudio realizado por Fried M et al<sup>129</sup> se analizó la RVR como predictor de RVS en pacientes con genotipo 1 a 4 (Tabla 9). Se observó que tener una RVR al tratamiento se asociaba con altas tasas de RVS, hasta el 88-100% en genotipos 1-4 (88% para genotipo 1 y 100% para genotipo 4).

Respuesta Virológica	G1 (n=569)	G2 (n=395)	G3 (n=426)	G4 (n=24)
RVR (< 50 IU/mL)	16%	71%	60%	38%
RVS	49%	77%	68%	79%
RVS en patients con RVR	88%	86%	86%	100%

Tabla 9: Porcentaje de RVS, RVR y RVS en pacientes que consiguen una RVR según el genotipo viral. Adaptado de Fried M et al<sup>129</sup>.

Se puede concluir que la RVR es el factor predictor más importante y potente de RVS. Existen diferentes probabilidades de conseguir una RVR y una RVS dependiendo del genotipo viral. Sin embargo, la probabilidad de alcanzar una RVS es muy elevada en pacientes que previamente habían tenido una RVR, independientemente del genotipo viral, raza o polimorfismo de la IL28B.

Con la adicción de BOC y TVR al tratamiento convencional aumentaban las tasas de RVR y por tanto de RVS en torno a un 20%.

Si no se conseguía una RVR, conseguir una RVS dependía de la carga viral en semana 12. En aquellos pacientes con cEVR (carga viral negativa en semana 12) tenían mayor probabilidad de alcanzar una RVS que aquellos con CV positiva en semana 12 (pEVR= disminución de más de 2 log en semana 12 pero no negativización de la carga viral).

La RVR también influía para decidir la duración de tratamiento. Tener una RVR permitía acortar el tratamiento a 24 semanas fundamentalmente en pacientes naïves no cirróticos.

A pesar de todo lo previamente expuesto parece que en cada paciente pueden coexistir diferentes factores y que aún no se conoce del todo bien su influencia exacta en alcanzar con el tratamiento una RVS.

### **1.5.3 Factores dependientes del paciente:**

#### **a) Adherencia al tratamiento:**

Condiciona la eficacia del mismo y es una de las cosas que dependen del paciente y que influye en alcanzar una RVS<sup>130</sup>.

Depende de 3 factores:

#### ***Tratamiento:***

Con los inhibidores de la proteasa se incrementó la dificultad de conseguir una buena adherencia al tratamiento debido por un lado al gran número de comprimidos al día y la necesidad de tomarlos con alimentos. En pacientes que seguían tratamiento con BOC, eran 12 comprimidos de al día más 5 o 6 pastillas de RBV y el Interferón semanal. En caso de TVR eran 6 comprimidos al día más RBV e interferón semanal. Sin contar

terapias adyuvantes para los efectos secundarios (anemia, neutropenia, rash cutáneo...) si los había, junto con el tratamiento de base que estuviera realizando el paciente por otras patologías (DM, HTA...) (Esquema 7)

Influía por otro lado, la duración del tratamiento ya que la mayoría de los pacientes que iniciaban tratamiento triple eran cirróticos y necesitarían un régimen largo de 48 semanas.

Por último, hay que tener en cuenta los efectos secundarios asociados al tratamiento que en un porcentaje de casos impiden que el paciente complete el tratamiento y lo abandone precozmente.



Esquema 7: Posología por semana de triple terapia con BOC y TVR.

#### *Médico:*

Es muy importante un papel activo del médico, animando al paciente durante el tratamiento, proporcionando toda la información referente al mismo y los efectos secundarios.

Un paciente bien informado tendrá menos posibilidades de abandonar el tratamiento. Existen programas de educación médica que se han visto que son eficaces y que los

pacientes que lo reciben tienen más probabilidad de conseguir una RVS<sup>131</sup>. Para un mejor cumplimiento se recomienda dar al paciente un calendario de visitas mientras dure el tratamiento.

Los efectos secundarios pueden hacer que el paciente abandone el tratamiento por mala tolerancia por lo que es importante una buena información sobre los mismos y un tratamiento precoz y adecuado para minimizarlos cuantos antes, así como un buen apoyo familiar y de su entorno.

La depresión o síntomas depresivos que frecuentemente se asocian al tratamiento antiviral hace más difícil el buen cumplimiento ya que afecta a las actividades de la vida normal por lo que hay que detectar estos síntomas e iniciar un tratamiento dirigido si es necesario.

#### *Paciente:*

Influye el nivel cultural, situación personal, social y laboral. El paciente debe concienciarse de que va a ser un tratamiento, que puede cambiar su forma de vida durante ese período de tiempo, por lo que debe de estar predispuesto a recibirlo.

## **1.6 CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERON.**

La ausencia de factores predictores tanto de RVR como de RVS y unas características desfavorables del huésped y del virus pueden conducir a un fallo en el tratamiento.

### **1.6.1 Causas de ausencia de respuesta en estudios clínicos con BOC y TVR:**

#### **a) Boceprevir:**

En los estudios de registro con BOC (SPRINT-2, RESPOND-2 y PROVIDE) se detectó una tasa de RV entre un 1% y un 7% siendo la mayor proporción en pacientes respondedores nulos, seguidos de respondedores parciales<sup>78,79,80</sup>.

La recidiva ocurrió globalmente en un 8-15% siendo el porcentaje mayor de nuevo en pacientes respondedores nulos y con respuesta parcial.

Una causa importante de fallo virológico fue la ausencia de respuesta en fase de lead-in. El fallo de lead-in se observó entre un 25,3 en el estudio RESPOND-2<sup>79</sup> y un 41% en el estudio PROVIDE<sup>80</sup>.

Las variantes de resistencia fueron más comunes en pacientes con RV y respuesta virológica incompleta (80%) que en pacientes recidivantes o que discontinuaban el tratamiento por otras razones (20-64%)<sup>80</sup>.

Entre un 20% y un 28% discontinuó el tratamiento por regla de parada (fallo virológico) según el estudio PROVIDE<sup>80</sup>.

El abandono por efectos adversos fue del 8-12%.

#### **b) Telaprevir:**

En el estudio REALIZE<sup>86</sup> el fallo virológico (en los que se agruparon las reglas de parada y el RV) ocurrió hasta en el 57% en los pacientes respondedores nulos y únicamente del 1% en pacientes recidivantes.

La recidiva ocurrió entre un 8% en el estudio ILLUMINATE<sup>102</sup> hasta tasas del 20% cuando se desglosa por tipo de respuesta previa, siendo de hasta un 27% en respondedores nulos en el estudio REALIZE<sup>86</sup>.

El fallo virológico se situó entre un 8-18%.

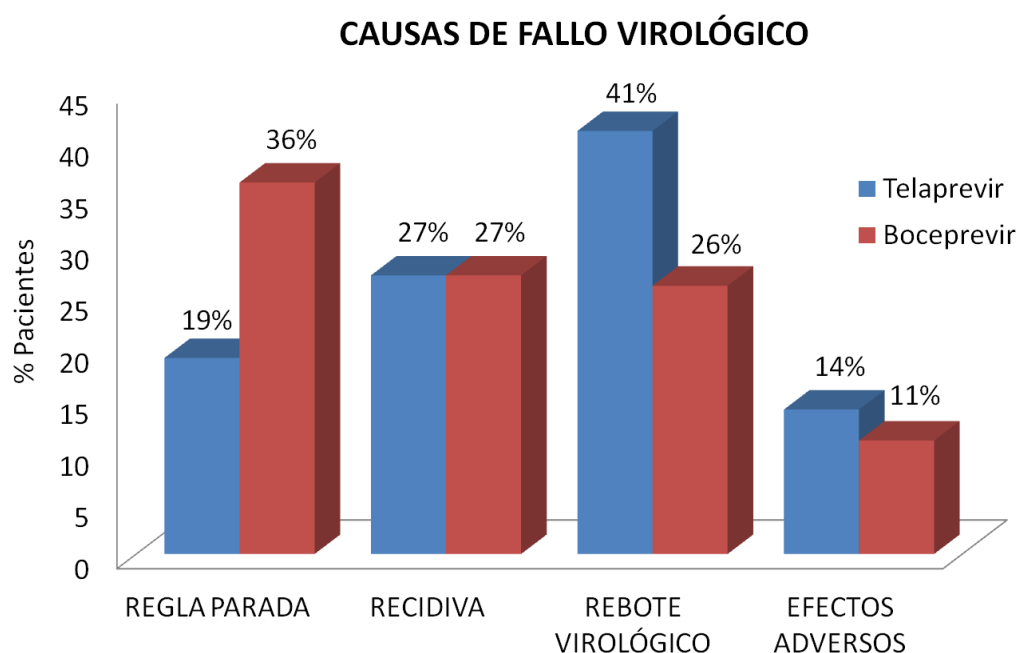
Para TVR el fallo virológico se ha asociado a variantes de resistencia como V36A/M, T54A/S, R155I/K/M/T y A156S/T/V<sup>132</sup>.

La discontinuación por efectos adversos estuvo en torno a un 10-18%.

### 1.6.2 Causas de ausencia de respuesta en la práctica clínica real:

Teniendo en cuenta los datos de la cohorte CUPIC<sup>90</sup>, la causa fundamental de ausencia de RVS durante el tratamiento con TVR en la cohorte CUPIC fue el rebote virológico con hasta el 41% de los pacientes no respondedores, seguido de la recidiva en el 27% de los mismos. Menos frecuentemente se observó discontinuación del tratamiento por regla de parada (19%) y por efectos secundarios (14%).

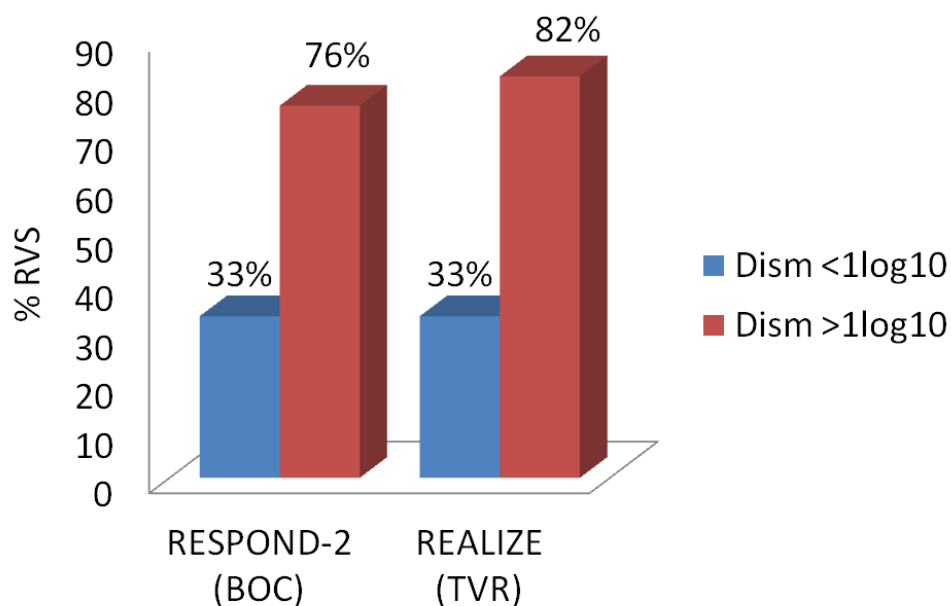
Por el contrario para BOC la causa más importante de fallo virológico fue la regla de parada en un 36%, seguido de la recidiva con un 27% y un BT en el 26% de los casos. Un 11% discontinuaron el tratamiento debido a efectos secundarios. (Gráfica 9).



Gráfica 9: Causas de fallo virológico en la cohorte CUPIC. Adaptado de Hezode et al 2013<sup>90</sup>.

Se observó que los pacientes que no obtenían una respuesta a la fase de lead-in, es decir no disminuían 1log en la carga viral basal en las 4 primeras semanas de tratamiento, tenían significativamente menos probabilidades de alcanzar una RVS <sup>133, 134</sup>. (Gráfica 10)

%RVS EN FUNCIÓN DE RESPUESTA A FASE DE LEAD-IN

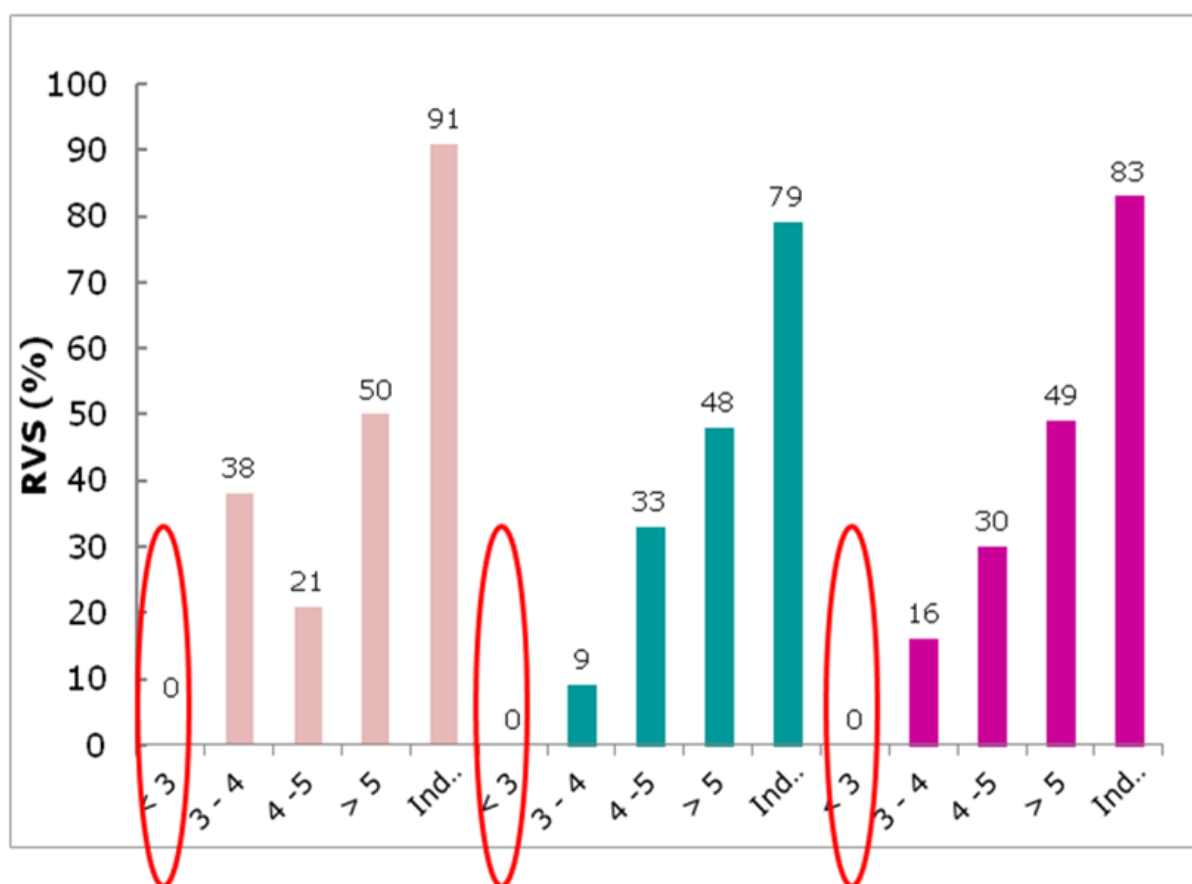


Gráfica 10: Adaptado de Foster G y Vierling JM <sup>133, 134</sup>.

Además para BOC, la semana 8 de tratamiento tenía especial relevancia. Se vio que los pacientes que no tenían respuesta a la fase de lead-in y que en semana 8 de tratamiento no disminuían la carga viral al menos 3 log de la carga viral basal, la probabilidad de alcanzar una RVS era 0<sup>135</sup>. (Gráfica 11)



**RVS en base a la respuesta en la semana 8 en pacientes con pobre respuesta a IFN  
(descenso < 1log10 del RNA en la semana 4)**



Gráfica 11: RVS en función disminución de carga viral en semana 8. Todos los pacientes con disminución de menos de 3 log en semana 8 con pobre respuesta a Interferón en fase de lead-in no alcanzaban RVS. Adaptado de Bacon et al<sup>135</sup>. AASLD 2011.

En conclusión podemos decir que la causa más importante de fallo virológico en pacientes con TVR era el BT mientras que para BOC fueron las reglas de parada, en la que se incluía el fallo de lead-in, como se ha observado en la práctica real. Siendo la ausencia de respuesta por recidiva y la discontinuación del tratamiento por efectos adversos similares tanto para BOC como para TVR.

Se van a centrar las causas de ausencia de respuesta al tratamiento triple prestando especial atención al rebote o breakthrough virológico.

## **1.7 TRATAMIENTO ACTUAL DE LA HEPATITIS C, GENOTIPO 1:**

A pesar de haber incrementado las tasas de RVS en comparación con el tratamiento convencional, el tratamiento triple implica un incremento y severidad de efectos adversos.

Tiene una posología muy incómoda para los pacientes debido a la toma de una gran cantidad de pastillas diarias, sin contar el tratamiento adicional de los efectos secundarios (si los hubiera) y del tratamiento de base por otras patologías.

Los pacientes que no han alcanzado una RVS con el tratamiento triple, que lo han abandonado por efectos secundarios o que no se pueden beneficiar de iniciarlo por tener contraindicaciones al mismo (fundamentalmente a los efectos del Interferón) especialmente en pacientes con fibrosis avanzada y/o cirrosis necesitan nuevos tratamientos libres de interferón con un mejor perfil de seguridad, más efectivos frente a pacientes difíciles de tratar que sean extensibles a otros genotipos diferentes del 1 y con posología más sencilla.

Podemos decir que el presente y el futuro inmediato al que estamos asistiendo, del tratamiento del VHC es un régimen oral, libre de Interferón e incluso también de RBV gracias a la combinación de nuevos antivirales de acción directa (AAD).

Desde la aparición de BOC y TVR se han ido elaborando nuevas moléculas para el tratamiento de la hepatitis C. Actualmente existen múltiples alternativas de tratamiento como se muestra en la siguiente tabla, algunos ya aprobados hace unos meses como Simeprevir (SMP) y Sofosbuvir (SOF), y otros más recientes como Daclatasvir (DAC), Ledipasvir (LDV) y la combinación de Abbvie, con excelentes resultados. (Tabla 10)

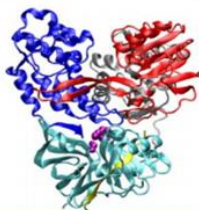
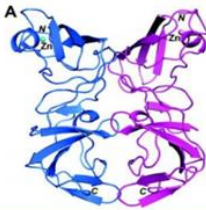

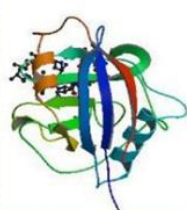
Dianas virales								Dianas del huésped			
C	E1	E2	p7	NS2	NS3	NS4A	NS4B	NS5A	NS5B		
											
NS3/4A				NS5A		NS5B			Ciclofilina A		
Serina proteasa, esencial para el procesamiento proteolítico de la poliproteína del VHC <sup>1</sup>				Fosfoproteína asociada a la membrana, componente esencial del complejo de replicación del VHC <sup>2,3</sup>		ARN polimerasa dependiente de ARN <sup>1</sup>			Proteína del huésped implicada en la replicación del VHC <sup>4</sup>		
						Análogos de nucleós(t)idos		No análogos de nucleós(t)idos			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Telaprevir</li><li>• Boceprevir</li><li>• Asunaprevir</li><li>• Simeprevir</li><li>• Faldaprevir</li><li>• Veruprevir/r</li><li>• Vaniprevir (sólo Japón)</li></ul>				<ul style="list-style-type: none"><li>• Daclatasvir</li><li>• Ombitasvir</li><li>• Ledipasvir</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Sofosbuvir</li><li>• Mericitabina</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Dasabuvir</li><li>• BMS-791325</li><li>• ABT-072</li><li>• Setrobuvir</li><li>• Tegobuvir</li><li>• GS-9669</li><li>• VX-222</li><li>• Filibuvir</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Alisporivir</li><li>• SCY-635</li><li>• NIM-811</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Danoprevir/r</li><li>• Sovaprevir</li><li>• Narlaprevir</li><li>• MK-5172</li><li>• GS-9451</li><li>• GS-9256</li></ul>				• GSK2336805							

Tabla 10: Nuevos tratamientos antivirales <sup>136,137, 138, 139</sup>.

### 1.7.1 Principales resultados de estudios en pacientes con nuevos tratamientos en combinación con Peg-IFN y RBV:

Se han llevado a cabo estudios con Simeprevir, Sofosbuvir y Daclatasvir en combinación con Peg-IFN y RBV.

Estos nuevos tratamientos han demostrado una superioridad en términos de RVS al añadir al tratamiento convencional estos nuevos fármacos, con tasas de RVS entre 80% y más del 90%. En todos ellos tener un genotipo favorable de la IL28B (CC) y la ausencia de fibrosis se relacionan con mayores tasas de RVS. A continuación se exponen algunos de los estudios más importantes realizados con estos fármacos:

#### a) Simeprevir:

- En los estudios QUEST-1<sup>140</sup> y QUEST-2<sup>141</sup> realizados en pacientes naïve, genotipo 1 en combinación con Peg-IFN y RBV durante 12 semanas, seguidos de Peg-IFN y RBV durante 12 o 36 semanas más, siguiendo un esquema de TGR. Se obtuvieron tasas globales de RVS del 80% frente al 50% en los brazos controles. Aquellos pacientes con

genotipo 1a tuvieron menores tasas de RVS, en particular aquellos con la mutación Q80K.

El 85-91% de los pacientes fueron elegibles para acortar el tratamiento a 24 semanas (RNA-VHC <25UI/ml o indetectable en semana 12), de estos entre el 86%-91% consiguieron una RVS12.

- En el estudio PROMISE<sup>142</sup> con un diseño similar pero en pacientes recidivantes, la RVS fue también del 80% y hasta un 92,7% de los pacientes pudieron acortar el tratamiento a 24 semanas.

b) Daclatasvir:

- En el estudio COMMAND-1<sup>143</sup> realizado en pacientes naïve, genotipo 1 y 4 con una duración de 12 o 24 semanas. Dependiendo de si existía una respuesta precoz se completaba el tratamiento con 12 o 36 semanas más con Peg-IFN-RBV. Se observaron tasas de RVS12 de 78-87% en pacientes con genotipo 1b y del 58-59% para genotipo 1a frente a un 36% en el grupo control. Todos los pacientes con genotipo 4 obtuvieron RVS12.

c) Sofosbuvir:

- En el estudio NEUTRINO<sup>144</sup> incluyó pacientes con genotipo 1,4,5 y 6 y pacientes con cirrosis compensada, se trataron durante 12 semanas con Sofosbuvir junto con Peg-IFN y RBV. Los resultados fueron excelentes con tasas de RVS para genotipo 1 del 90% (92% para genotipo 1a y 82% para genotipo 1b) y del 97% para genotipos 4-6. En pacientes con un genotipo desfavorable de la IL28B las tasas de RVS fueron de 80% y 92% para pacientes con y sin cirrosis respectivamente. En cambio para pacientes con genotipo favorable de la IL28B las tasas de RVS se incrementaron a 87% y 98% para pacientes con y sin cirrosis respectivamente.

### **1.7.2 Principales resultados de estudios en pacientes con nuevos tratamientos libres de Interferón:**

Como ya se ha comentado anteriormente muchos pacientes tienen contraindicación para el tratamiento con Interferón, especialmente los pacientes cirróticos por el riesgo de descompensación que presentan.

Se han probado varias combinaciones de antivirales de acción directa con RBV o incluso sin ella mostrando altas tasas de RVS. En todos estos estudios la combinación de varios ADD resulta en una gran potencia antiviral, alta barrera de resistencias, menores efectos secundarios que con BOC y TVR y con elevadas tasas de RVS para pacientes naïve y pretratados incluyendo respondedores nulos. Se han incluido numerosos pacientes cirróticos con RVS muy elevadas. Se han realizado también en otros genotipos diferentes al 1 con resultados espectaculares.

A continuación se describen los principales estudios realizados:

a) Combinación ABT:

- En el estudio SAPPHERE-I<sup>145</sup>, en fase III, se evaluó la eficacia de la combinación de ABT-450/r y Ombitasvir en una sola dosis diaria que contiene 150mg de ABT-450, 100mg de Ritonavir y 25mg Ombitasvir (ABT-267) junto con Dasabuvir 250mg 2 veces al día (ABT-333) y RBV ajustada al peso, en pacientes naïve y sin cirrosis. Se trata de un estudio randomizado, controlado con placebo realizado en pacientes con genotipo 1 con una duración de 12 semanas.

El grupo de tratamiento fue comparado con la tasa de respuesta en un grupo de las mismas características tratados con triple terapia con TVR (78%) que fue el grupo control.

Se incluyeron 631 pacientes. La tasa de RVS12 fue del 96,2% global, el 95,3% en pacientes con genotipo 1a y un 98% en genotipo 1b, que fue superior al grupo control histórico con TVR. Un 0,2% sufrió un fracaso virológico durante el tratamiento y un 1,5% recidivó tras el mismo. Los efectos secundarios fueron en general en grado leve y únicamente un 0,6% tuvo que abandonar el tratamiento. Con más frecuencia los pacientes presentaron como efectos secundarios: náuseas, prurito, insomnio, diarrea y astenia.

- El estudio SAPPHERE II<sup>146</sup>, fase III, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Abbvie durante 12 semanas, arriba mencionada con un diseño similar al anterior y que incluía pacientes con genotipo 1, no cirróticos y en esta ocasión, sin respuesta a tratamiento previo con Peg-IFN y RBV (recidivantes, respondedores parciales, respondedores nulos). La eficacia del tratamiento también se comparó con un grupo control con Telaprevir en un estudio de no inferioridad.

De los 297 pacientes que recibieron tratamiento activo, el 96,3% tuvo una RVS12 (286/297). Lograron una RVS12 el 95,3% de los pacientes recidivantes, el 95,2% de los respondedores nulos y el 100% de los respondedores parciales. Estos resultados muestran la no inferioridad y la superioridad de estos tratamientos en comparación con la triple terapia basada en TVR. El resultado fue independiente del genotipo. No hubo fallo virológico durante el tratamiento y únicamente 7 pacientes sufrieron una recidiva

tras finalizar el tratamiento (identificándose variantes de resistencia). Los efectos secundarios también fueron de carácter leve.

- Los estudios PEARL III y PEARL IV<sup>147</sup> se utilizaron los mismos fármacos pero en esta ocasión con o sin RBV durante 12 semanas. Se randomizaron 419 pacientes con genotipo 1b (PEARL III) y 305 con genotipo 1a (PEARL IV). Las tasas de RVS12 fueron del 99.5% para genotipo 1b con RBV y del 99% sin RBV. Para el genotipo 1a la RVS12 fue del 97% en un régimen con RBV y del 90,2% sin RBV. Los pacientes con genotipo 1a que no recibieron RBV tuvieron más frecuentemente fallo virológico que los que la recibieron (7,8% vs 2% respectivamente). Por lo que se concluye que el tratamiento de 12 semanas obtiene altas tasas de RVS12 siendo algo menor en los pacientes con genotipo 1a que no reciben RBV.

b) Sofosbuvir y Ledipasvir:

- En el estudio ELECTRON<sup>148</sup>, se evaluó en un régimen oral a base de SOF con un inhibidor de NS5A, GS-5885 (Ledipasvir) o un inhibidor no nucleósico, GS-9669, en pacientes con genotipo 1. Con SOF+RBV se obtuvieron tasas de RVS12 de 84% en pacientes naïve, en cambio era muy baja (del 10%) en pacientes respondedores nulos. Por este motivo, en este estudio, se administró GS-5885 (Ledipasvir) o GS-9669 en combinación con SOF y RBV durante 12 semanas. La adición de Ledipasvir a SOF y RBV obtuvo un 100% de RVS entre estos pacientes con sólo 12 semanas de tratamiento.

- En el estudio ION-1<sup>149</sup>, en fase III, en paciente naïve, genotipo 1. Los pacientes se aleatorizaron en 4 grupos de tratamiento para recibir la combinación oral de un inhibidor de la NS5A (Ledipasvir 90 mg) y un inhibidor de la polimerasa (Sofosbuvir 400 mg) una vez al día en un sólo comprimido, con o sin RBV durante 12 o 24 semanas de tratamiento. Se incluyeron 865 pacientes, de los cuales el 16% eran cirróticos y el 67% tenían genotipo 1a (históricamente un factor desfavorable de respuesta al tratamiento).

Las tasas de RVS12 fueron del 97-99% en todos los grupos de tratamiento. Por lo que no existen diferencias en la duración del tratamiento ni en la adición de RBV.

Tras este estudio se han publicado el estudio ION-2 e ION-3 con el mismo esquema de tratamiento dividido en 4 grupos: con o sin RBV y con una duración de 12 o 24 semanas.

- El estudio ION-2<sup>150</sup>, en fase III, randomizado, se realizó en pacientes que no obtuvieron respuesta con Peg-IFN y RBV con o sin inhibidor de proteasa (BOC o TVR). Se incluyeron 440 pacientes de los que un 20% tenía un estadio de cirrosis y un

79% un genotipo 1a. Las tasas de RVS12 fueron similares para cada grupo de tratamiento oscilando entre un 94% a un 99%.

En los pacientes cirróticos el régimen de 12 semanas de LDV-SOF con o sin RBV consigue una RVS12 de 86% y 82% respectivamente, sin embargo cuando el tratamiento se alarga a 24 semanas la respuesta es similar a la de los pacientes sin cirrosis entre un 95 y 100%, independientemente del uso de RBV, por lo que en pacientes cirróticos parece que es necesaria una duración de 24 semanas.

Del total de pacientes sólo un 2% sufrió recidiva post tratamiento y ninguno en la duración de tratamiento de 24 semanas.

- Estos resultados concuerdan con el estudio previo LONESTAR<sup>151</sup>, con tasas de RVS entre 95-100% pero en éste no se incluyeron pacientes no respondedores a triple terapia.
- Estudio ION-3<sup>152</sup>, en fase III, abierto, randomizado a recibir, SOF+LDV con o sin RBV durante 8 semanas o SOF+LDV durante 12 semanas en pacientes con Genotipo 1, naïve, sin cirrosis. Se observaron tasas de RVS12 entre el 93% y el 95% con o sin RBV y con 8 o 12 semanas de tratamiento, por lo que no se demuestra beneficio de la adición de RBV o un régimen de mayor duración de 12 semanas en estos pacientes.

Los efectos adversos fueron leves, siendo los más frecuentes la astenia, la cefalea y náuseas. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a efectos adversos.

#### c) Sofosbuvir y Daclatasvir:

- En el estudio AI4440402<sup>153</sup>, se analizó la combinación de SOF 400 mg al día (inhibidor de la polimerasa NS5B) y DAC 60mg al día (inhibidor de la NS5A) con o sin RBV durante 24 semanas. Se incluyeron pacientes naïve y pretratados sin respuesta a triple terapia con BOC y TVR, en genotipos 1, 2 y 3. Para pacientes naïve hubo otro brazo de tratamiento con 12 semanas de duración.

Globalmente se obtuvieron elevadas tasas de RVS12: un 98% de RVS12 para genotipo 1 tanto naïve como pretratados y del 91% para genotipos 2 y 3. En los brazos sin RBV esta alta eficacia se mantuvo y sin el efecto secundario de la anemia, lo que indica que SOF junto con DAC (sin RBV) es una combinación potente. En esta respuesta no influyó la presencia de variantes de resistencia previas en pacientes que habían recibido triple terapia. Hay que decir que en este estudio el número de pacientes cirróticos estuvo poco representado.

d) Sofosbuvir y Simeprevir:

- En el estudio COSMOS<sup>154</sup> inicialmente se observó que los pacientes con genotipo 1a que tenían la mutación Q80K tenían una peor respuesta que aquellos que no la tenían o que eran genotipo 1b (RVS12 89%-100% respectivamente). Se realizaron análisis posteriores en 2 cohortes, la cohorte 1 llevada a cabo sobre pacientes respondedores nulos con fibrosis medida en escala Metavir de F0-F2. Se incluyeron 80 pacientes tratados con SMP y SOF durante 12 o 24 semanas con o sin RBV. En todos los brazos de tratamiento la RVS12 fue entre el 83% para pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K y el 100% para el resto. En este estudio se puso de manifiesto la utilidad limitada de la RVR y su relación con la RVS12 (ya que todos los pacientes que no lograron una RVR todos consiguieron RVS12<sup>155</sup>)

En la cohorte 2 realizado en pacientes naïve y respondedores nulos con Metavir F3-F4 , se incluyeron 87 pacientes en un esquema igual al previo. Se vio que la RVS12 en todos los grupos fue superior al 90% incluso en pacientes cirróticos y con genotipo 1a. No hubo efectos adversos graves y fue en general bien tolerado.

- Estudio TARGET<sup>156</sup>, un estudio longitudinal observacional en práctica clínica real, en pacientes con tratamientos basados en SOF realizado en varios centros de Norte América y Europa. Se usaron regímenes de tratamiento de SOF+SMP con o sin RBV en el 60% de los casos, SOF+PEG-IFN+RBV en el 28% de los pacientes y SOF+RBV en el 11%. Los pacientes cirróticos y post trasplantados se trataron mayoritariamente con un régimen de SOF+SMP con o sin RBV. Se realizó en pacientes naïve y del que se disponen datos de RVS4, con muy buenos resultados con tasas de respuesta en torno al 90% en todos los casos.

Para estos 3 estudios los efectos secundarios fueron leves y bien tolerados. Los factores que han sido identificados como de mal pronóstico y con menor probabilidad de obtener RVS como son el genotipo viral (subtipo 1a y 3), el polimorfismo desfavorable de la IL28B, alta carga viral, raza, estadio de cirrosis y ser no respondedor a tratamiento previo, especialmente a triple terapia, parecen no influir, con estos nuevos tratamientos, en conseguir altas tasas de RVS. En combinación con SOF el polimorfismo Q80K para SMP deja de tener importancia.



e) Sofosbuvir y RBV:

- En uno de los primeros estudios realizados, se evaluó la combinación de SOF+RBV durante 12 semanas<sup>157</sup>, se incluyeron pacientes con genotipo 1 y genotipo 2 y 3. Los pacientes se randomizaron en varios grupos de tratamiento con o sin Interferón. Todos los pacientes con genotipo 2 y 3 tuvieron una RVS12 independientemente de si habían recibido o no Interferón, Para los pacientes con genotipo 1 naïve, la RVS fue del 84% frente a un 10% en pacientes previamente no respondedores, por este motivo este tratamiento resulta subóptimo en pacientes con genotipo 1.

En futuros estudios hay que definir correctamente el papel de la RBV que fundamentalmente tendrá un papel en pacientes cirróticos aumentando la eficacia del tratamiento y disminuyendo la duración, así como en pacientes con genotipo 3.

Además dado lo avanzado de los estudios y la eficacia demostrada se han realizado estudios en pacientes difíciles de tratar como son los pacientes en situación pre y post trasplante hepático.

*Estudios en pacientes cirróticos en fase de pre trasplante hepático:*

a) Combinación ABT:

- Estudio TURQUOISE II<sup>158</sup> con la combinación ABT previamente citada realizado en pacientes con cirrosis compensada, Child A, genotipo 1, naïve o pretratados. Se incluyeron un total de 380 pacientes. Como grupo control se tomo la tasa de RVS12 con TVR en pacientes con estas características que es de un 47%. Se incluyeron pacientes con ascitis radiológica, varices esofágicas y niveles bajos de albúmina. La RVS12 vs RVS24 fue de 91,8% y del 95,9% respectivamente. Los efectos secundarios fueron leves y el tratamiento fue bien tolerado.

b) Sofosbuvir y RBV:

- Estudio llevado a cabo en pacientes con cirrosis, signos de hipertensión portal y/o descompensación. Los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento durante 48 o 24 semanas (brazo control). Se incluyeron 50 pacientes. Tras 24 semanas de tratamiento para los pacientes Child A la respuesta virológica en semana 24 fue del 100%, para pacientes Child B del 93%, de los pacientes que iniciaron el tratamiento con ascitis y

encefalopatía hepática en semana 24 se habían resuelto por lo que este régimen de tratamiento en pacientes cirróticos con o sin descompensación es seguro y bien tolerado y mejora la función hepática con control de ascitis y encefalopatía hepática<sup>159</sup>.

c) Sofosbuvir y Ledipasvir:

- Se realizó un estudio (ELECTRON-II<sup>160</sup>) en pacientes difíciles de tratar: Pacientes con genotipo 1 Child B, pacientes con genotipo 3 naïve y pacientes que habían recidivado a tratamiento previo con SOF. Las tasas de RVS12 para genotipo 3 en un régimen de SOF/LDV fueron del 64% que aumentaba al 100% con la adición de RBV. Para pacientes con genotipo 1 y Child B la RVS4 fue del 89% y para pacientes genotipo 1 recidivantes a SOF fue del 100%. Están pendientes los resultados de RVS12.

*En pacientes postrasplantados también se han realizado estudios con y sin Interferón:*

a) Telaprevir:

- Estudio REPLACE<sup>161</sup>, realizado en 74 pacientes post trasplantados, naïve, genotipo 1, estables y en tratamiento con Tacrolimus o Ciclosporina con fibrosis de F0-F3. Se administró tratamiento triple con Telaprevir ajustando la dosis de inmunosupresión. Se observó más anemia y una mayor elevación de creatinina con respecto a los estudios previos de TVR en pacientes no trasplantados. La RVS12 fue de 67% que es superior en cuanto a los controles históricos. No hubo diferencias de RVS en cuanto al tipo de inmunosupresión.

b) Sofosbuvir y Daclatasvir:

- Se realizó un estudio dentro de un uso compasivo de SOF y DAC con o sin RBV en pacientes con una recidiva grave de la hepatitis C tras trasplante hepático. Se incluyeron 12 pacientes de los cuales 8 estaban descompensados y 4 con hepatitis colestásica, todos eran genotipo 1 excepto un paciente genotipo 4. La respuesta virológica en semana 12 y 24 fue del 100%. Mejoró la función hepática en algunos pacientes pero con efectos adversos graves incluso 3 de ellos fallecieron. Debido a esto los autores recomiendan iniciar esta combinación antes de que se produzca la hepatitis colestásica o la descompensación<sup>162</sup>.

c) Combinación ABT:

- Se incluyeron pacientes post trasplantados, naïve, no cirróticos con Metavir menor o igual a F2 con inmunosupresión estable siguiendo el esquema de tratamiento de Combinación de ABT+RBV durante 24 semanas. Se obtuvieron tasas de RVS12 del 96,2% con un buen perfil de seguridad y bien tolerado por los pacientes<sup>163</sup>.

d) Sofosbuvir y RBV con o sin Peg-IFN en uso compasivo:

- Se incluyeron un total de 87 pacientes con hepatitis C recurrente grave (hepatitis colestásica y cirrosis descompensada) Los resultados preliminares muestran una RVS12 del 54% para pacientes tratados con SOF+RBV y del 44% para pacientes tratados con SOF+RBV+Peg-IFN. Un 70% mejoró su función hepática con el tratamiento y un 17% falleció debido a la progresión de la enfermedad hepática o a complicaciones<sup>164</sup>.

e) Sofosbuvir y Ribavirina

- Se realizó un estudio<sup>165</sup> en pacientes con hepatitis C recurrente tras trasplante hepático, naïve o pretratados en el que se incluyeron 40 pacientes, de los que el 88% eran pretratados, siendo el 40% pacientes cirróticos. Fueron tratados con SOF+RBV durante 24 semanas. La tasa de RVS12 fue del 70% en un régimen de tratamiento bien tolerado y seguro.

La conclusión general de estos estudios es que los nuevos tratamientos antivirales orales consiguen con una duración menor de tratamiento, una carga viral indetectable en las primeras semanas con alta eficacia en conseguir una RVS12 con un buen perfil de seguridad y excelente tolerancia con alta barrera de resistencias. Aún queda por ahondar más en los pacientes difíciles de tratar y en otros genotipos fundamentalmente el genotipo 3, sin olvidar el genotipo 5 y 6.

Sin embargo, a pesar de la superioridad de los nuevos antivirales y sus combinaciones libres de Interferón, tanto en alcanzar altas tasas de RVS, en seguridad y tolerancia, de momento no hay un acceso universal a estos fármacos lo que supone un problema de salud mundial para los pacientes que actualmente no tienen otras opciones de tratamiento.

En el último congreso EASL 2015 celebrado en Viena se han comunicado las nuevas recomendaciones de tratamiento para la hepatitis C. Las nuevas opciones de tratamiento tienen una potente acción contra el virus de la hepatitis C, con tasas de RVS12 superiores

al 90% y en muchos casos cercanas al 100%, con resultados disponibles también para pacientes difíciles de tratar (genotipo3, pacientes cirróticos, pacientes trasplantados...). Debido a estos nuevos fármacos los factores basales del paciente como es la edad, el subtipo del genotipo (1a vs 1b), el grado de fibrosis, la raza, tipo de respuesta a tratamientos previos, etc. dejan de ser factores influyentes en la obtención o no de la respuesta al tratamiento, respondiendo todos los grupos de pacientes de forma similar.

### **1.7.3. Recomendaciones de tratamiento de la EASL abril 2015 con los nuevos antivirales para Genotipo 1<sup>166</sup>:**

#### *Regímenes con Peg-IFN:*

- Opción 1 con Sofosbuvir: Peg-IFN+RBV ajustada al peso+ SOF (400mg/día) durante 12 semanas. Esta combinación es subóptima para pacientes con genotipo 1 por lo que se debe reservar para cuando no haya otra opción más efectiva disponible.
- Opción 2 con Simeprevir : Peg-IFN+RBV ajustada al peso+ SMP (150mg/día). Esta opción no está recomendada en pacientes con genotipo 1a, con la mutación Q80K. Simeprevir se administra durante 12 semanas con Peg-IFN y RBV. Después se administra Peg-IFN y RBV durante 12 semanas más en caso de pacientes naïve y recidivantes (total 24 semanas) y 36 semanas más (total 48 semanas) en pacientes cirróticos, respondedores parciales y respondedores nulos. Si la CV es mayor de 25UI/ml en semanas 4,12 o 24 el tratamiento debe ser interrumpido considerándolo una regla de parada y por tanto un fallo virológico.

#### *Regímenes sin Peg-IFN:*

- Opción 3 con Sofosbuvir y Ledipasvir: SOF (400mg)+LDV (90mg) combinados en un solo comprimido durante 12 semanas en caso de pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis compensada ya sean naïve o pretratados deben usar esta combinación junto con RBV ajustada al peso. En caso de contraindicación para recibir RBV o intolerancia a la misma, se administrará sin RBV pero el tratamiento deberá prolongarse 24 semanas.

En caso de pacientes con cirrosis compensada, pretratados y con factores de mal pronóstico como plaquetopenia el tratamiento será con la combinación de SOF/LDV y RBV durante 24 semanas.

- Opción 4 Combinación ABT: Ombitasvir (75 mg), Paritaprevir (12.5mg) y Ritonavir (50 mg) combinados en un comprimido (2 veces al día) y Dasabuvir (250 mg) un comprimido 2 veces al día. Los pacientes con genotipo 1b sin cirrosis realizarán este tratamiento durante 12 semanas sin RBV, en caso de cirrosis será la misma pauta añadiendo RBV.

Para pacientes con genotipo 1a sin cirrosis, se administrará el tratamiento 12 semanas junto con RBV. Para pacientes cirróticos el tratamiento durará 24 semanas junto con RBV.

- Opción 5 con Sofosbuvir y Simeprevir: SOF (400mg/día)+SMP (150mg/día) durante 12 semanas.

En pacientes con cirrosis se añadirá a esta combinación RBV. En caso de no poder usar RBV por contraindicaciones o intolerancia a la misma, el tratamiento tendrá una duración de 24 semanas.

- Opción 6 con Sofosbuvir y Daclatasvir: SOF (400mg/día)+DAC (60mg(día) durante 12 semanas. En caso de pacientes cirróticos como en el resto de combinaciones se añadirá RBV y se extenderá el tratamiento a 24 semanas en pacientes cirróticos que no puedan por cualquier motivo recibir RBV.

## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS:**

A pesar de la eficacia de los primeros inhibidores de proteasa, Boceprevir y Telaprevir existe un porcentaje importante de pacientes que no consiguen una respuesta viral sostenida. El tratamiento con triple terapia sigue siendo una opción en muchos países que no disponen de los nuevos antivirales orales y que siguen utilizando regímenes de tratamiento basados en Interferón, incluso dentro de la Unión Europea. Por este motivo, resulta relevante conocer los factores relacionados con la ausencia de respuesta al tratamiento con triple terapia.

El rebote virológico es una causa inesperada y poco estudiada de ausencia de respuesta al tratamiento antiviral. Se produce en pacientes en los que se ha producido una disminución o incluso negativización de la carga viral durante el tratamiento.

Por todo ello, resulta de especial interés el estudio y conocimiento de los factores predictores del rebote virológico en los pacientes tratados con triple terapia, con la finalidad de poder identificar a los pacientes con poca probabilidad de respuesta previo al inicio del tratamiento.

De esta forma, no sólo se optimizan los recursos terapéuticos sino que también se evita en muchos casos exponer al paciente a un tratamiento que no está exento de efectos secundarios y que en algunos casos pueden ser graves o mortales.

### **OBJETIVOS:**

#### **Objetivos primarios:**

- Evaluar las causas de ausencia de respuesta a triple terapia en una cohorte de pacientes con hepatitis C.
- Determinar el porcentaje de rebote virológico y descripción del patrón temporal.

#### **Objetivos secundarios:**

- Estudiar otras causas de discontinuación del tratamiento: regla de parada y efectos secundarios.
- Identificar factores basales e intratratamiento predictores de rebote virológico.
- Aplicabilidad de los resultados a los nuevos antivirales orales y asociados a Interferón.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS:**

#### **3.1.- DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO:**

Se diseñó un estudio multicéntrico retrospectivo a partir de la recogida de datos de forma prospectiva de 10 hospitales españoles, para analizar las causas de ausencia de respuesta a la triple terapia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C desde la aprobación de BOC y TVR. Los centros que han participado en la recogida de datos de pacientes han sido:

- Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid
- Hospital Marqués de Valdecilla, Santander
- Hospital Clínico de Valencia
- Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
- Hospital del Mar, Barcelona
- Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona
- Hospital de Valme, Sevilla
- Hospital Clinic de Barcelona.
- Hospital Carlos III, Madrid
- Completo Hospitalario Universidad de Pontevedra.

#### **3.2 DEFICIONES:**

El rebote virológico se ha definido como la elevación de más de 1 log<sub>10</sub> en la carga viral sobre el mínimo alcanzado que ocurre entre las semanas 12 y 48 del tratamiento.

La interrupción del tratamiento antiviral en las primeras 12 semanas se entiende que está sujeto a las reglas de parada de ambos fármacos:

- Para BOC: Se debe suspender todo el tratamiento si en semana 12 (semana 8 de triple terapia) el ARN-VHC es >100 UI/ml o es detectable en semana 24. En caso de BOC hay otro momento importante en el tratamiento, que es la semana 8 (semana 4 de triple terapia). En aquellos pacientes que no disminuyan más de 3 log<sub>10</sub> en esta semana con respecto a la carga viral basal tienen una probabilidad de curación nula.
- Para TVR: Se interrumpe todo el tratamiento si en semana 4 y 12 el ARN-VHC es > 1000 UI/ml o detectable en semana 24.

Como abandono se ha considerado, que el paciente, por sí mismo decide que no desea continuar con el tratamiento, cualquiera que sea el motivo.

Los efectos adversos se han definido como la acción nociva de un fármaco sobre el individuo que puede tener una intensidad variable.

La respuesta viral rápida (RVR) se ha definido como carga viral indetectable en semana 4 para TVR y en semana 8 para BOC.

### **3.3 PACIENTES:**

El estudio se ha llevado a cabo sobre los pacientes reclutados en los hospitales arriba citados que cumplieran criterios para iniciar tratamiento con triple terapia, con datos finales de RVS, tanto para BOC como para TVR.

#### **3.3.1 Criterios de selección:**

a) Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con hepatitis crónica por virus C, genotipo 1, con enfermedad hepática estable y sin contraindicaciones para recibir tratamiento antiviral, desde Enero 2012 hasta Noviembre 2013. Se han recogido tanto pacientes naïve como pacientes pretratados, incluyendo pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis compensada.

b) Criterios de exclusión: Se han excluido pacientes coinfectados VHC-VIH, trasplantados hepáticos, cirróticos descompensados, cifras de hemoglobina <12g/dL para mujeres y <13g/dl para hombres, presencia de citopenias severas y trastornos psiquiátricos. Se han excluido del análisis final los pacientes de los que no se dispone de datos de seguimiento RVS12 y aquellos con contraindicaciones para recibir el tratamiento antiviral.

### **3.4 MÉTODOS:**

Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico, no randomizado que incluye pacientes recogidos de una forma prospectiva con hepatitis crónica por virus C, genotipo 1 que eran elegibles para el inicio de triple terapia.



Debido a las restricciones provenientes de las autoridades que tuvieron lugar con la llegada de TVR y BOC solo fueron elegibles para el tratamiento antiviral los pacientes con una fibrosis avanzada (F3/F4) o cirrosis hepática compensada.

En todos los pacientes previo al inicio del tratamiento se realizó una analítica completa con carga viral basal, mediante métodos de cuantificación sensibles, con un límite bajo de cuantificación <15UI/ml.

Se determinó el genotipo viral ya que el tratamiento triple sólo está aceptado para pacientes con genotipo 1.

Antes del inicio del tratamiento, se estudió el grado de fibrosis hepática mediante biopsia hepática, con métodos no invasivos (Fibroscan®) o ambos.

Se trata de un estudio no aleatorizado, por lo que cada clínico ha decidido el tipo de fármaco en función de las características del paciente o su disponibilidad.

#### **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los resultados se han presentado tanto para la población global como para la población en función del tipo de fármaco recibido. Los factores demográficos y características basales de los pacientes se han expresado en forma de media y desviación estándar o mediana y rango para variables cuantitativas y en porcentajes para variables cualitativas. El análisis univariado se realizó mediante t-Student para variables cualitativas o pruebas no paramétricas, cuando la variable a estudio no tenía una distribución normal. Para variables cuantitativas se utilizó la X cuadrado. El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística binaria. Las variables que alcanzaron en el análisis univariado la significación estadística ( $p < 0,05$ ) fueron seleccionadas para incluirlas en el análisis multivariado.

Los siguientes factores basales fueron analizados para estudiar su relación con el desarrollo del rebote virológico:

- Edad (<60/>60)
- Sexo (masculino/femenino)
- Genotipo VHC: 1a/1b.
- Polimorfismo de la IL28B (TT/no TT).
- Grado de fibrosis ( $\leq F3/F4$ ).
- Tipo de respuesta a tratamiento previo con biterapia: Naïve, recidivante, respondedor parcial, respondedor nulo).
- Esteatosis hepática: si/no.
- Carga viral basal (<800.000 UI/ml, >800.000UI/ml)
- Tipo de fármaco (BOC/TVR).

Algunos factores relacionados con el tratamiento han sido estudiados también para evaluar su asociación con el rebote virológico:

- Respuesta a fase de lead-in: si/no
- Respuesta virológica rápida (RVR): si/no
- Carga viral en semanas 8 y 12 de tratamiento: indetectable/no indetectable.

Los factores que estadísticamente fueron significativos se incluyeron en un modelo multivariado.

Todos los análisis estadísticos se han realizado realizado con el programa SPSS® IBM® versión 21 (IBM® Corporation, Somers NY,USA).

## **5. RESULTADOS:**

Se han obtenido datos de un total de 684 pacientes de los que se han analizado 450, que son de los que se tienen datos de 12 semanas post tratamiento (Esquema 8).

### **5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES CON DATOS DE RVS12.**

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 55 años DS 9 años. El 30,4% tenía una edad superior a los 60 años.

En cuanto al sexo, el 66,9% de la muestra fueron hombres y el restante 33,1% mujeres.

La carga viral basal media fue de 6,2 log<sub>10</sub>. DS 0,63. Un 68,4% de los pacientes partían de una carga viral alta, superior a 800.000 UI/ml.

La distribución del genotipo viral fue de un 74,7% (n=310) para el genotipo 1b y de un 25,3% (n=105) para el genotipo 1a.

De los pacientes de los que se tienen datos del polimorfismo de la IL28B (n=362/450), el 60,2% (n=218) tenía genotipo CT, un 20,5% (n=74) TT Y un 19,3% (n=70) CC.

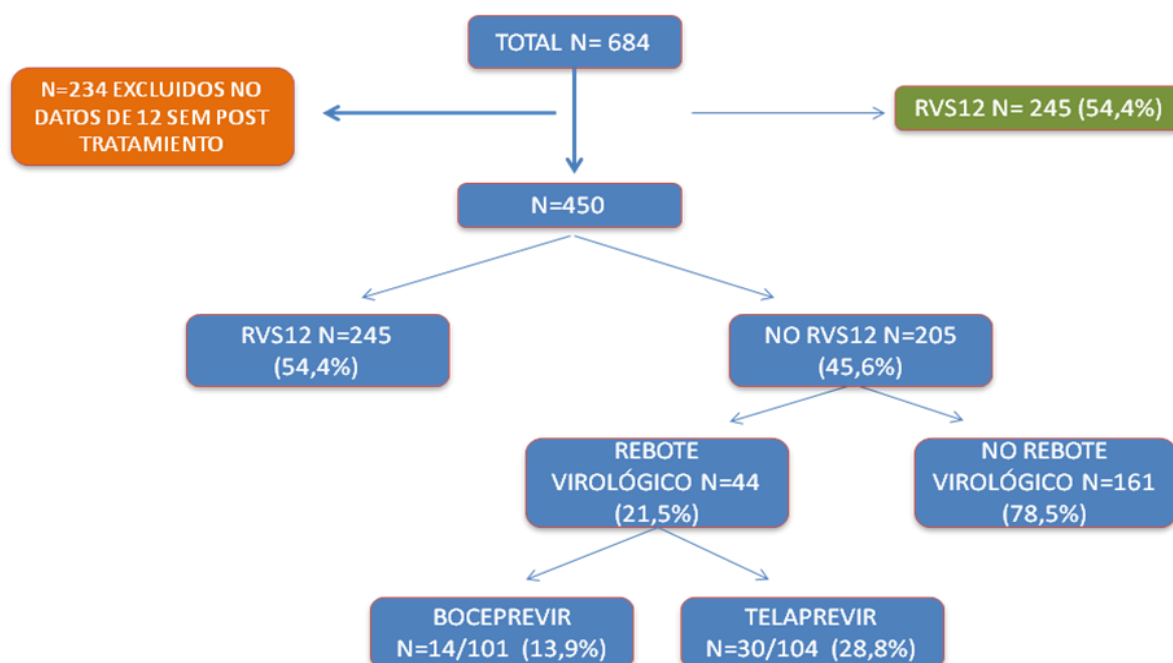
Existen datos del grado de fibrosis de 438 de 450 pacientes. El 53,6% de los pacientes estaban en estadio de cirrosis (n=241, fibrosis grado 4) frente a un 46,4% que presentaron grados de fibrosis menores. La distribución del resto de grados de fibrosis fue: el 23,8% tenían fibrosis avanzada grado 3 (n=107), un 11,1% fibrosis grado 2 (n=50) y un 11,5% (n=52) fibrosis grado 0-1.

En función del tipo de respuesta a tratamientos previos, los pacientes fueron no respondedores hasta en dos tercios del global de pacientes, siendo los recidivantes el grupo mayoritario con un 30,9% (n=139), seguidos de respondedores nulos con un 23,3% (n=105) y por último respondedores parciales en el 12,5% (n=56). Los pacientes naïve constituyeron el 33,3% de la muestra (n=150).

En cuanto a la presencia de esteatosis, existen datos en 407 pacientes. El 86,7% (n=353) de los mismos no presentó esteatosis hepática, mientras que el 13,3% restante (n=54) presentó algún grado de esteatosis. Únicamente 1 paciente presentaba esteatosis hepática grado III.

Al no ser un estudio randomizado, la elección del tratamiento era a juicio del clínico por lo que un total de 166 pacientes recibieron tratamiento triple con Boceprevir (36,9%) y los 284 restantes (63,1%) con Telaprevir.

El porcentaje global de RVS12 fue del 54,4% (n=245), los 205 pacientes restantes no consiguieron respuesta, por diferentes motivos, con el tratamiento antiviral (Tabla 11)



Esquema 8: Distribución de los pacientes en el estudio.

Características basales	Pacientes (n=450)%
Edad (años) - >60/<60	55 años DS 9 137/313 (30,4/69,6)
Sexo - Hombre/Mujer	301/149 (66,9/33,1)
ARN-VHC basal media (log <sub>10</sub> UI/mL) - <800.000 />800.0000 UI/ml	6,2log <sub>10</sub> DS 0.63 142/308 (31,6/68,4)
Genotipo 1a/1b n(%)	105/310 (25,3/74,7)
IL28B (CC/CT/TT)	70/218/74 (19,3/60,2/20,5)
F3/F4 n%	107/241 (23,8/53,6)
F2	50 (11,1)
F0-F1	52 (11,5)
Naïve	150 (33,3%)
No respondedores	300 (66,6%)
- Recidivantes:	139 (30,9%)
- Respondedores parciales:	56 (12,5%)
- Respondedores nulos:	105 (23,3%)
Esteatosis hepática si/no	54/353 (13,3/86,7)
Fármaco: BOC/TVR	166/284 (36,9/63,1)
RVS12 si/no	245/205 (54,4/45,6)

Tabla 11: Características basales de la muestra global de pacientes.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS BASALES PARA BOCEPREVIR Y TELAPREVIR n=450:

Cuando analizamos los pacientes en función del fármaco recibido vemos que no existen diferencias en cuanto a la distribución de la edad, sexo, genotipo, polimorfismo de la IL28B y presencia de esteatosis hepática en comparación con el total de la muestra (n=450). (Tabla12)

En cuanto a los pacientes con cirrosis el porcentaje es mayor en el grupo de pacientes con BOC con un 57% vs un 50% en el grupo de TVR, con diferencias estadísticamente

significativas ( $p=0,041$ ). Por otra parte los pacientes que recibieron tratamiento con BOC tenían basalmente una carga viral más elevada que los pacientes con TVR, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,08$ )

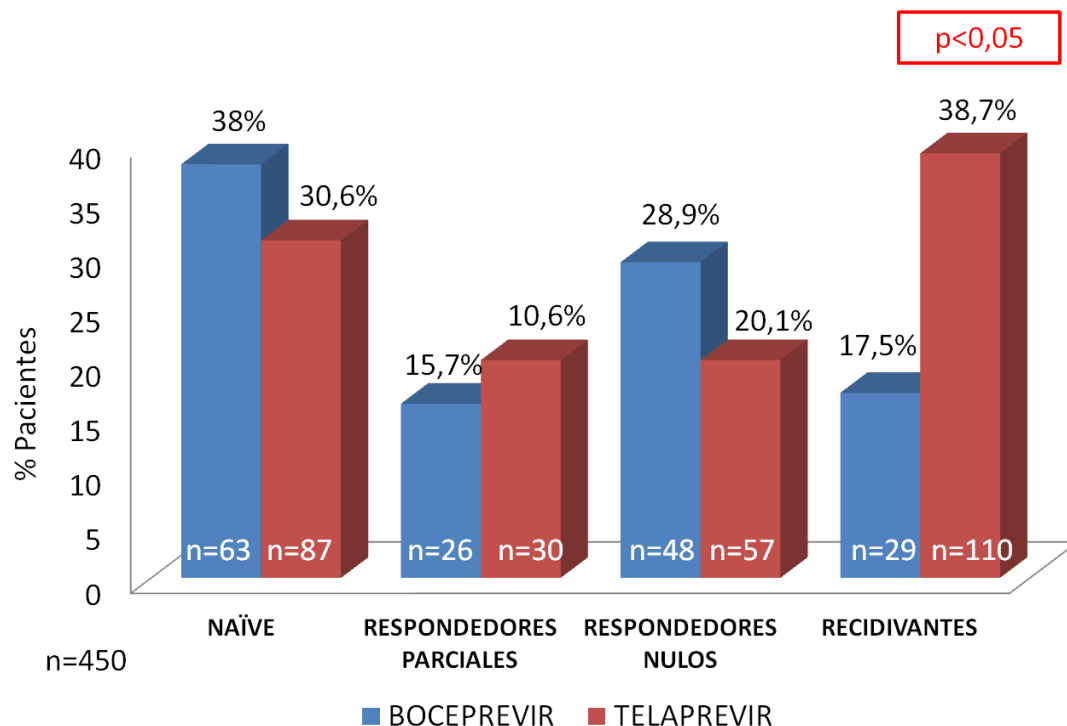
En el grupo de TVR, de forma significativa, hubo más pacientes recidivantes: 39% vs 17% con BOC ( $p<0.05$ ). (Gráfica 12).

Por último, los pacientes alcanzaron significativamente ( $p<0,001$ ) mayor porcentaje de RVS12 con TVR que con BOC (63,4% vs 39,2%).

C ARACTERÍSTICAS BASALES	BOCEPREVIR (n=166) %	TELAPREVIR (n=284) %
Edad (años)	54,9 años (DS 9,2)	55,2 años (DS 9,2)
- >60/<60	48/118 (28,9/71,1)	89/195 (31,3/68,7)
Sexo:		
- Hombre/Mujer	111/55 (66,9/33,1)	190/94 (66,9/33,1)
ARN-VHC basal media ( $\log_{10}$ )	6,2 $\log_{10}$ (DS 0,63)	6,2 $\log_{10}$ (DS 0,63)
- >800.000/<800.000 UI/ml	122/44 (73,5/26,5)	186/98 (65,5/34,5)
Genotipo 1a/1b n(%)	40/114 (26/74)	65/196 (24,9/75,1)
IL28B (CC/CT/TT)	22/79/27 (17,2/61,7/21,1)	48/139/47 (20,5/59,4/20,1)
F3/F4 n%	30/99 (18,1/56,9)	77/142 (27,1/50)
Naïve	63 (37,9)	87 (31)
No respondedores	103 (62)	197 (69,4)
- Recidivantes:	29 (17,5%)	110 (38,7)
- Resp. parciales:	26 (15,7%)	30 (10,6%)
- Respondedores nulos:	48 (28,9%)	57 (20,1%)
Esteatosis hepática si/no	17/149 (10,2/89,8)	37/247 (13/87)
RVS12 si/no	65/101 (39,2/60,8)	180/104 (63,4/36,6)

Tabla 12: Características basales de la muestra global de pacientes por tipo de fármaco.

## TIPO DE RESPUESTA PREVIA SEGÚN TRIPLE TERAPIA



Gráfica 12: Tipo de respuesta previa según triple terapia.

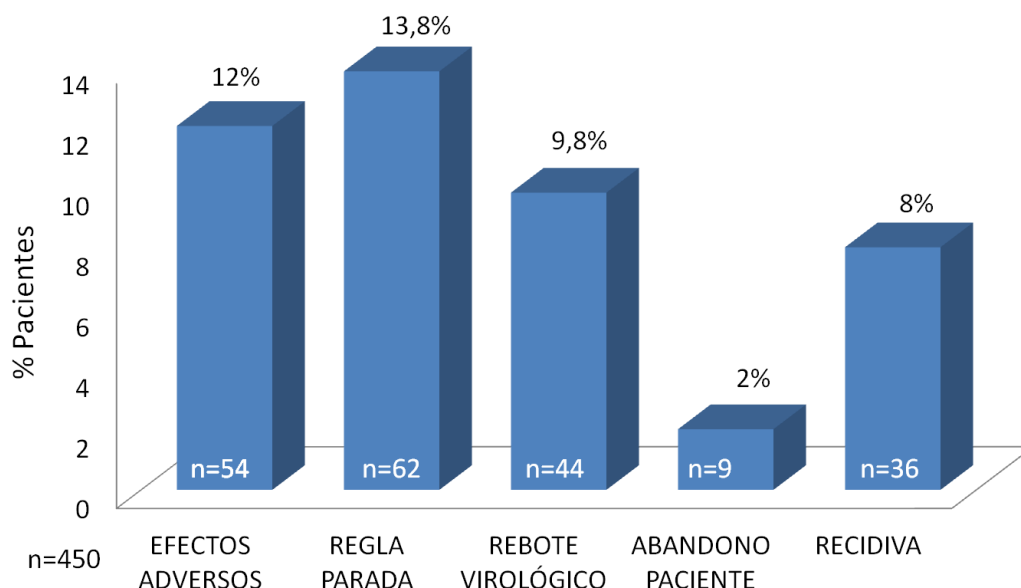
### 5.3. CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DEL GLOBAL DE LA MUESTRA (n=450)

De los 450 pacientes, el 45,6% (n=205) no obtuvieron una RVS con el tratamiento antiviral.

Un 13,8% (n=62) tuvo que interrumpir el tratamiento por regla de parada, incluyendo fallo de lead-in (n=23), un 12% (n=54) abandonó el tratamiento por efectos secundarios, en el 9,8% (n=44) la causa fue el rebote virológico, la recidiva ocurrió en el 8% (n= 36) y un 2% (n= 9) suspendió el tratamiento por decisión propia. (Gráfica 13)



### ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA EN LA MUESTRA GLOBAL



Gráfica 13: Causas en la muestra global de ausencia de respuesta.

#### Secuencia temporal de discontinuación del tratamiento:

En la semana 4 son 53 pacientes (11,8%) los que discontinúan el tratamiento, debido en el 43,4% a fallo de lead-in, seguido de regla de parada y efectos adversos en el mismo porcentaje (24,5%). El 7,5% restante fue por abandono del paciente.

En la semana 12 son 58 pacientes (12,9%) los que no continúan el tratamiento. En el 48,3% es debido a efectos secundarios, seguido muy de cerca por la regla de parada en esta semana (44,8%). El 6,9% de los pacientes abandonó el tratamiento.

En semana 24 discontinúan el tratamiento 36 pacientes, 14 en semana 36 y 8 desde la semana 36 hasta la 48 (8%, 3,1% y 1,8% respectivamente).

En semana 24 la causa principal de ausencia de respuesta al tratamiento es el RV que se da en el 66,7% de los casos (24/36), seguido de efectos adversos en el 30,5% y únicamente un paciente decidió abandonar el tratamiento.

En la semana 36 mayoritariamente se discontinuó el tratamiento debido a RV hasta en el 85,7% (12/14) de los casos y únicamente 2 pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos.

Entre la semana 36 y 48 sólo 8 pacientes presentan ausencia de respuesta al tratamiento antiviral y es debido a RV en todos ellos. (Tabla 13)

n=450	Semana 4	Semana 12	Semana 24	Semana 36	Semana 48	Semana 12 Post tratamiento	%
EFFECTOS ADVERSOS	13	28	11	2			12%
DECISION PACIENTE	4	4	1				2%
FALLO LEAD-IN	23						5,1%
REGLA DE PARADA	13	26					8,7%
REBOTE VIROLÓGICO			24	12	8		9,8%
RECIDIVA						36	8%
Total	53	58	36	14	8	36	45,6%

Tabla 13: Causas y secuencia temporal de ausencia de respuesta al tratamiento de los pacientes con datos de RVS12.

#### 5.4. CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN FUNCIÓN DEL FÁRMACO RECIBIDO EN LA MUESTRA GLOBAL (n=450)

##### 5.4.1 Boceprevir:

Para el grupo 166 pacientes tratados con BOC un 60,8% de los pacientes tuvieron una ausencia de respuesta al tratamiento antiviral. El 21,7% interrumpe el tratamiento por regla de parada (incluyendo fallo en fase de lead-in con un 12,1% de los pacientes) y el 16,9% abandonan el tratamiento por efectos secundarios.

La recidiva tras el tratamiento ocurrió en un 10,8% de los pacientes, el rebote virológico se observó en el 8,4% y en el 3% de los casos el paciente abandonó por decisión propia el tratamiento.

### Secuencia temporal de discontinuación del tratamiento:

En las primeras 12 semanas de tratamiento se concentran el grueso de retiradas: un 17,5% lo hace en las primeras 4 semanas por fallo en fase de lead-in y un 21,1% discontinúa en semana 12 debido a reglas de parada o efectos adversos.

A partir de semana 12 la causa principal de discontinuación de tratamiento es debido a rebote virológico. (Tabla 14)

BOCEPREVIR n= 166	Semana 4	Semana 12	Semana 24	Semana 36	Semana 48	Semana 12 Post tratamiento	%
EFFECTOS ADVERSOS	6	17	3	2			16,9%
DECISION PACIENTE	3	2					3%
FALLO LEAD- IN	20						12,1%
REGLA DE PARADA		16					9,6%
REBOTE VIROLÓGICO			8	5	1		8,4%
RECIDIVA						18	10,8%
Total	29	35	11	7	1	18	60,8%

Tabla 14: Causas y secuencia temporal de discontinuación del tratamiento antiviral en pacientes tratados con BOC con datos de 12 semanas post tratamiento.

#### **5.4.2 Telaprevir:**

De los 284 pacientes en tratamiento con TVR, el 36,6% (n=104) no consiguió RVS12. En la mayoría de los pacientes, 10,6%, la causa principal de ausencia de respuesta al tratamiento fue el rebote virológico. El 9,2% abandonó el tratamiento debido a efectos adversos y regla de parada (incluyendo la fase de lead-in). El 6,3% de los pacientes recidivó tras el tratamiento y el 1,4% abandonó el tratamiento por decisión propia.

Hubo únicamente 4 pacientes que previamente al inicio del tratamiento con TVR hicieron fase de lead-in, 3 de ellos (1,1%) tuvieron una falta de respuesta al mismo.

### Secuencia temporal de discontinuación del tratamiento:

En las primeras 4 semanas la mayoría de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a regla de parada en el 54,2%, seguido de efectos adversos en el 29,2%, fallo de lead-in en el 12,5% y únicamente un paciente decidió abandonar el tratamiento por decisión propia.

En la semana 12 un 47,8% interrumpe el tratamiento debido a efectos adversos y en segundo lugar por regla de parada en el 43,5%. El 8,7% decidió abandonar el tratamiento por decisión propia.

Desde la semana 12 a la 24 se interrumpe el tratamiento fundamentalmente debido a rebote virológico en el 64% de los casos (16/24), seguido de efectos adversos en el 32% y sólo un paciente por decisión propia.

En las semanas 36 y 48, en el 100% de los casos la causa de ausencia de respuesta es por rebote virológico. (Tabla 15)

TELAPREVIR n=284	Semana 4	Semana 12	Semana 24	Semana 36	Semana 48	Semana 12 Post tratamiento	%
EFFECTOS ADVERSOS	7	11	8				9,2%
DECISION PACIENTE	1	2	1				1,4%
FALLO LEAD- IN	3						1,1%
REGLA DE PARADA	13	10					8,1%
REBOTE VIROLÓGICO			16	7	7		10,6%
RECIDIVA						18	6,3%
Total	24	23	25	7	7	18	36,6%

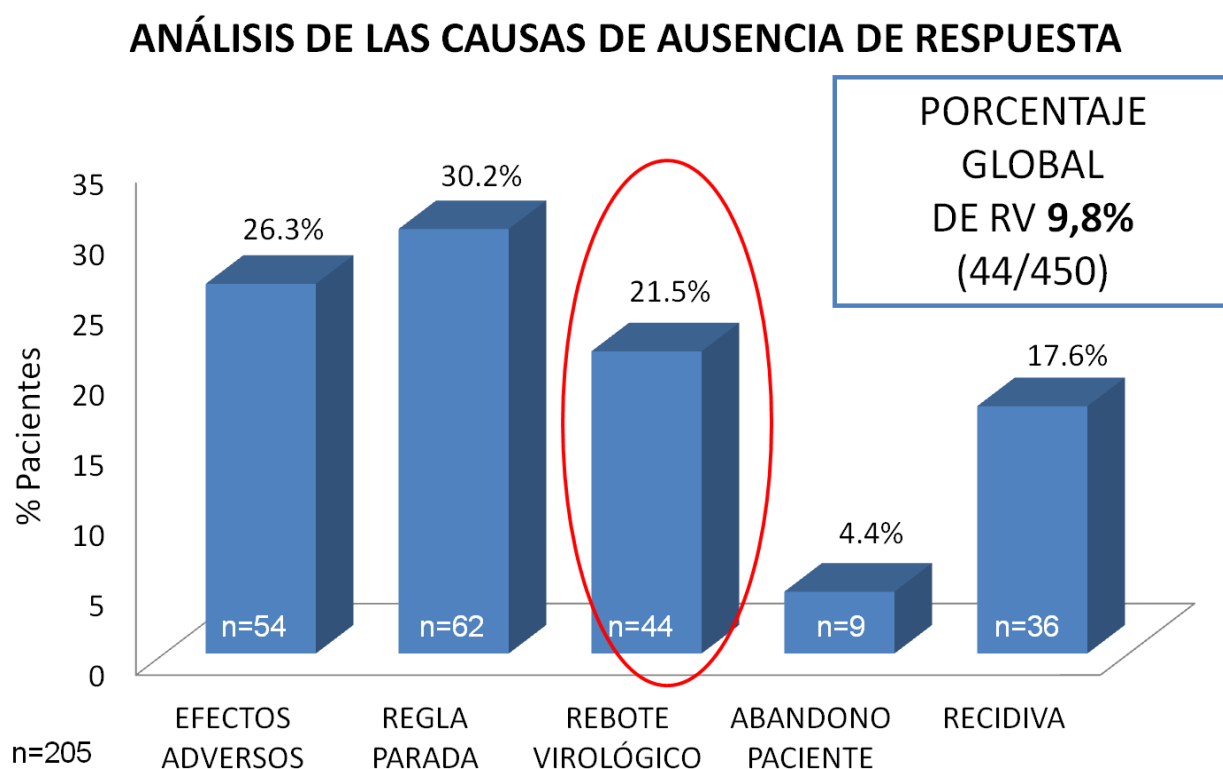
Tabla 15: Causas y secuencia temporal de discontinuación del tratamiento antiviral en pacientes tratados con TVR con datos de 12 semanas post tratamiento.

## 5.5 CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES SIN RVS12, n=205:

Un total de 205 pacientes de los 450 (el 45,6%) no alcanzaron una RVS12.

De estos 205 pacientes, principalmente la causa de abandono de tratamiento fue por reglas de parada, con un 30,2% (incluyendo el fallo en fase de lead-in con un 11,2%), el 26,3% por efectos secundarios, el 21,5% debido a rebote virológico, el 17,6% sufre recidiva post tratamiento y un 4,4% interrumpe el tratamiento por decisión propia. (Gráfica 14)

En cuanto a la secuencia temporal de discontinuación está en consonancia con las tablas anteriores únicamente cambia el porcentaje global de los pacientes.



Gráfica 14: Análisis de las causas de ausencia de respuesta entre los pacientes sin RVS12 (n=205).

### 5.5.1 Causas de ausencia de respuesta para pacientes tratados con Boceprevir:

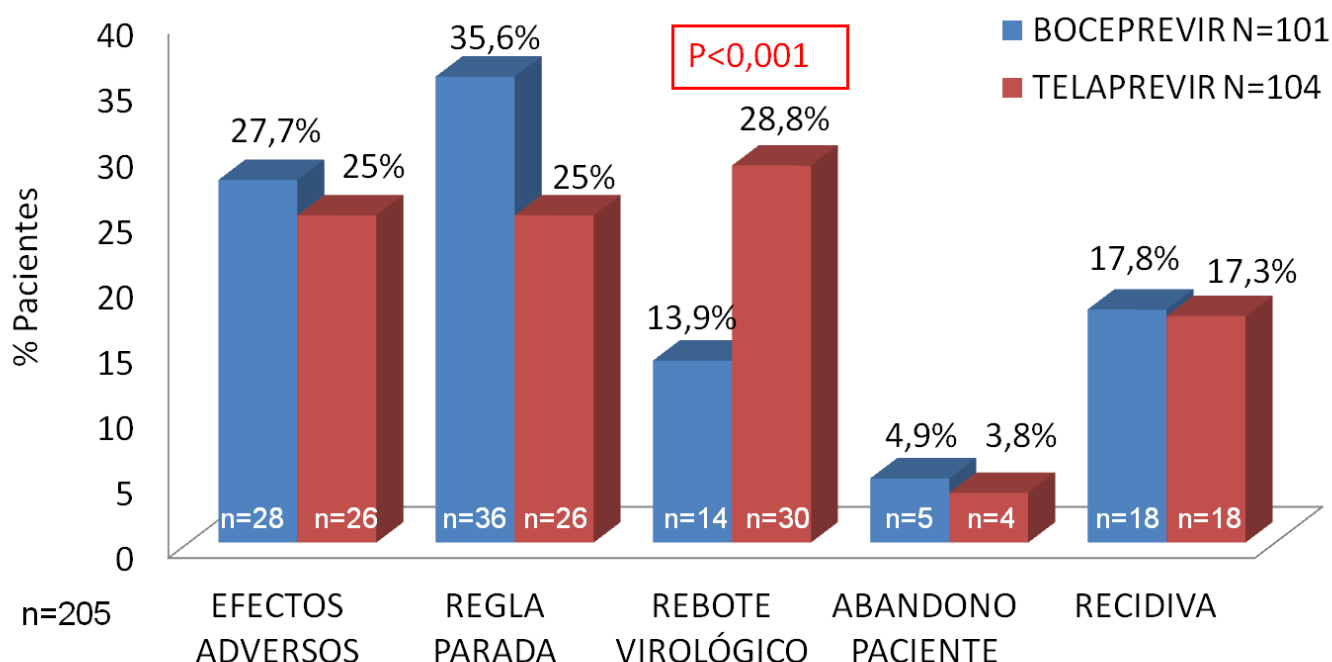
De los 166 pacientes tratados con BOC, 101 (60,8%) no alcanzaron RVS12.

Mayoritariamente los pacientes abandonaron el tratamiento debido a regla de parada (incluyendo fase de lead-in, en un 19,8%) en el 35,6% y en un 27,7% por efectos secundarios. El 17,8% de los pacientes experimentó una recidiva. Un 13,9% no alcanza RVS12 debido a rebote virológico y en 4,9% se interrumpe el tratamiento por decisión del paciente.

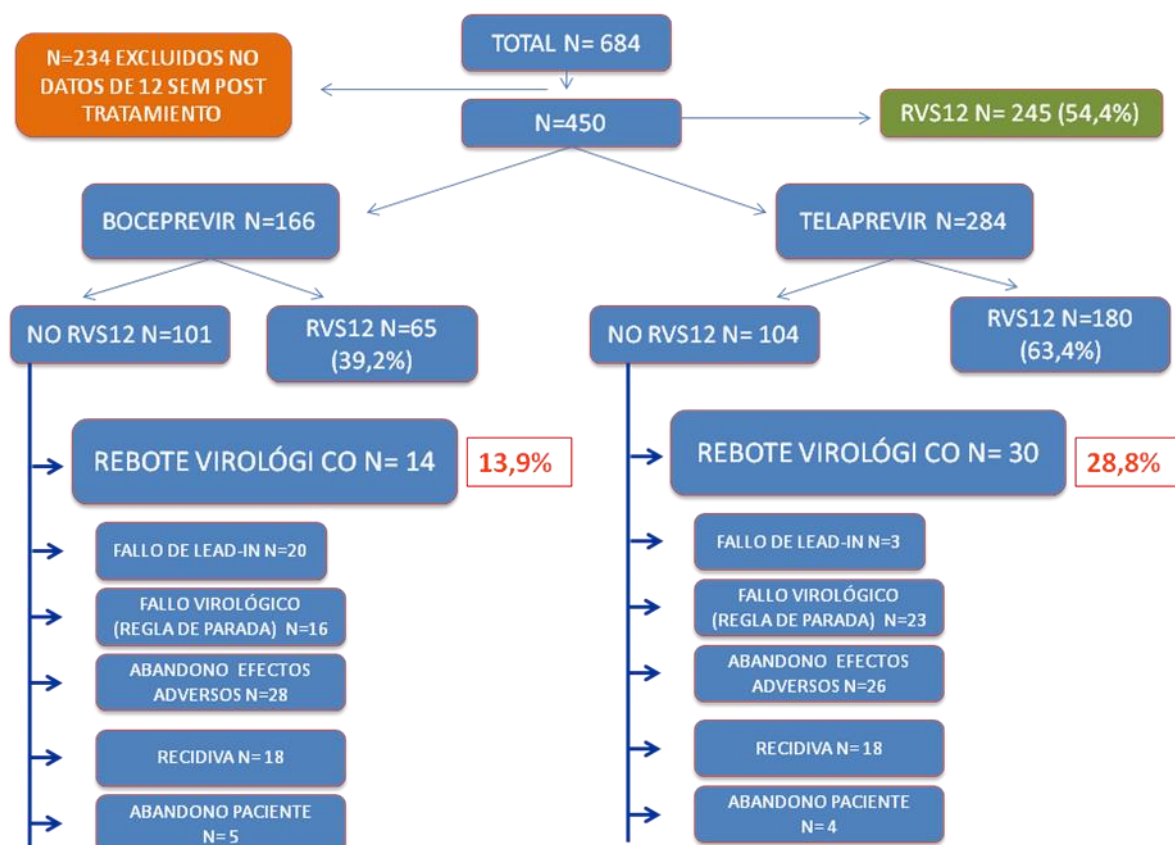
### 5.5.2 Causas de ausencia de respuesta para pacientes tratados con Telaprevir:

En el grupo de TVR, 104 pacientes no lograron una RVS12 (36,6%). La mayoría de los pacientes presentaron ausencia de respuesta al tratamiento debido al rebote virológico en el 28,8% (n=30). Un 25% abandono el tratamiento debido a efectos adversos y por regla de parada (incluyendo un 2,9% de los pacientes que presentaron fallo de lead-in). El 17,3% no respondió al tratamiento debido a recidiva y un 3,8% abandonó el tratamiento por decisión propia. (Gráfica 15)

## ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA POR FÁRMACOS n=205



Gráfica 15: Análisis de las causas de ausencia de respuesta por fármacos para los pacientes sin RVS12.



Esquema 9: Resumen de distribución de pacientes y causas de ausencia de respuesta al tratamiento por tipo de fármaco.

## 5.6 FACTORES BASALES DE LA MUESTRA GLOBAL (n=450) Y SU RELACIÓN CON EL REBOTE VIROLÓGICO.

Para saber qué factores basales influyen en el desarrollo del RV se estudiaron en un primer análisis univariado, las características basales de los pacientes: edad, sexo, genotipo, polimorfismo de la IL28B, fibrosis, tipo de fármaco, esteatosis y la respuesta a tratamientos previos. Los factores que alcanzaron la significación estadística en el análisis univariado (en color rojo) se incluyeron en un análisis multivariado. (Tabla 16)

n=450							
				Análisis univariado	Análisis multivariado		
				Valor de p	OR	95 % CI	Valor de p
FACTORES BASALES							
		REBOTE VIROLÓGICO (n=44)	NO REBOTE VIROLÓGICO (n=406)				
Edad (años)	>60	5,8%(8/137)	94,2%(129/137)	p=0,06			
	<60	11,5%(36/313)	88,5%(277/313)				
Sexo	Hombre	9,3%(28/301)	90,7%(273/301)	p=0,6			
	Mujer	10,7%(16/149)	89,3%(133/149)				
Genotipo	1a	8,6%(9/105)	91,4%(96/105)	p=0,5			
	1b	11,0%(34/310)	89,0%(276/310)				
IL28B	TT	18,9%(14/74)	81,1%(60/74)	p=0,005	3,628	1,671-7.878	0,001
	No TT	8,0%(30/375)	92,0%(345/375)				
Fármaco	TVR	10,6%(30/284)	89,4%(254/284)	p=0,5			
	BOC	8,4%(14/166)	91,6%(152/166)				
Fibrosis	F4	14,5%(35/241)	85,5%(206/241)	p<0,001	3,359	1,385-8.143	0,007
	≤F3	4,3%(9/209)	95,7%(200/209)				
Carga viral basal	>800.000 UI/ml	12,3%(38/308)	87,7%(270/308)	p=0,007	3,135	1,154-8.517	0,025
	<800.000 UI/ml	4,2%(6/142)	95,8%(136/142)				
Esteatosis hepática	Si	14,8%(8/54)	85,2%(46/54)	p=0,2			
	No	9,1%(36/396)	90,9%(360/396)				
Tipo de respuesta	Naive	12%(18/150)	88%(132/150)	p=0,044			
	Recidivante	4,3%(6/139)	95,7%(133/139)				
	Resp nulo	10,5%(11/105)	89,5%(94/105)				
	Resp parcial	16,1%(9/56)	83,9%(47/56)				
	Recidivante	4,3%(6/139)	95,7%(133/139)	p=0,009			
	No recidivante	12,2%38/311	87,8%(273/311)				

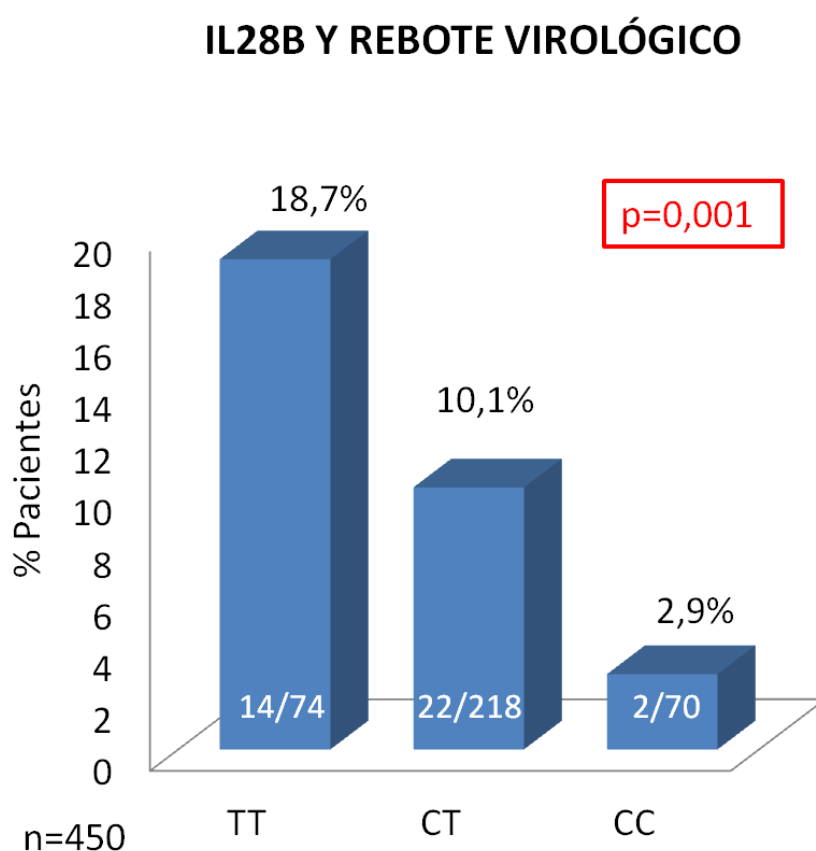
Tabla 16: Resumen de factores basales relacionados con el rebote virológico en el análisis univariado y multivariado.

En cuanto a la edad, se dividió a los pacientes en aquellos mayores o menores de 60 años. Se vio que los pacientes mayores no presentaban más rebote virológico sino que incluso era un factor protector, ya que en el grupo del RV sólo 8 pacientes que lo presentaron tenían una edad superior a 60 años (5,8%) mientras que los 36 pacientes restante que presentaron RV eran más jóvenes (11,5%). Es decir de los 44 pacientes que realizaron RV, 36 tenía una edad inferior a los 60 años. Esta diferencia, sin embargo, no alcanzó la significación estadística.



El sexo y el genotipo viral no influían en el rebote virológico con un porcentaje similar en ambos grupos.

En cuanto al polimorfismo de la IL28B se observó que los pacientes con un genotipo desfavorable tenían significativamente mayor rebote virológico ( $p=0,001$  en el análisis multivariado). (Gráfica 16). De esta forma se separó el genotipo desfavorable TT de los genotipos CT y CC. Los pacientes con RV presentaban el genotipo TT en el 18,9% de los casos mientras que los que tenían un genotipo CT y CC lo el porcentaje fue del 10,1% y del 2,9% respectivamente.



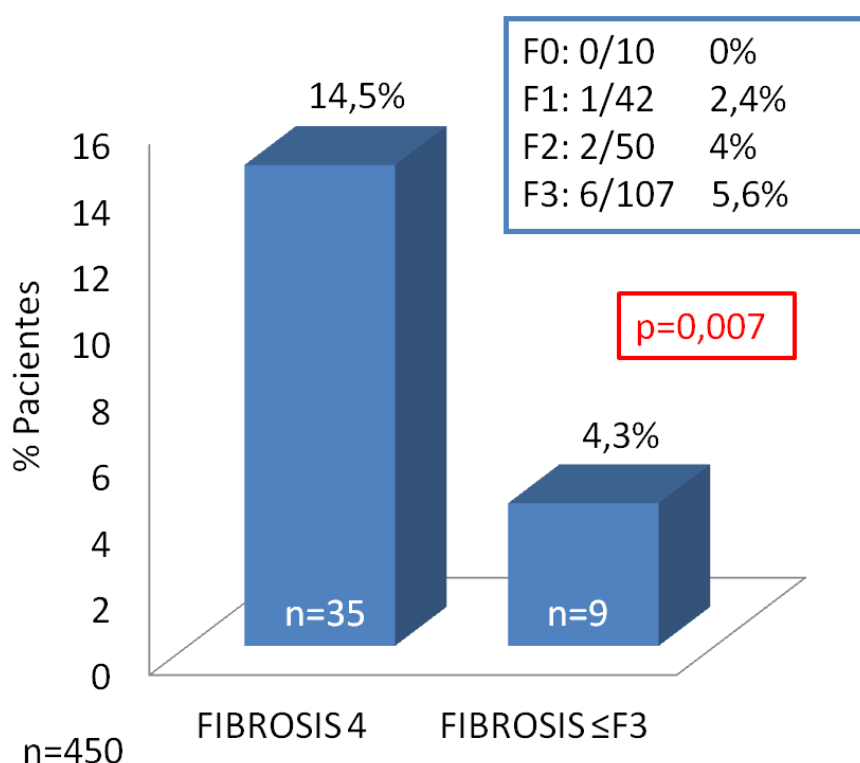
Gráfica 16: Polimorfismo de la IL28B y rebote virológico.

El grado de fibrosis 4 también resultó ser significativo en pacientes con RV ( $p=0,007$  en el análisis multivariado). El 14,5% de los pacientes con fibrosis grado 4 presentaban RV frente a un 4,3% con fibrosis grado 3 o menor. Es decir, de los 44 pacientes que presentaron RV,

35 de ellos tenían una fibrosis grado 4. De los pacientes con fibrosis igual o menor que F3 sólo hubo 9 RV distribuidos de la siguiente manera: (Gráfica 17)

- En pacientes F0 (0/10) no hubo ningún RV
- En pacientes F1 sólo 1 paciente presentó RV (1/42).
- En pacientes con F2, 2 pacientes presentaron RV (2/50)
- En pacientes F3, 6 pacientes presentaron RV (6/107).

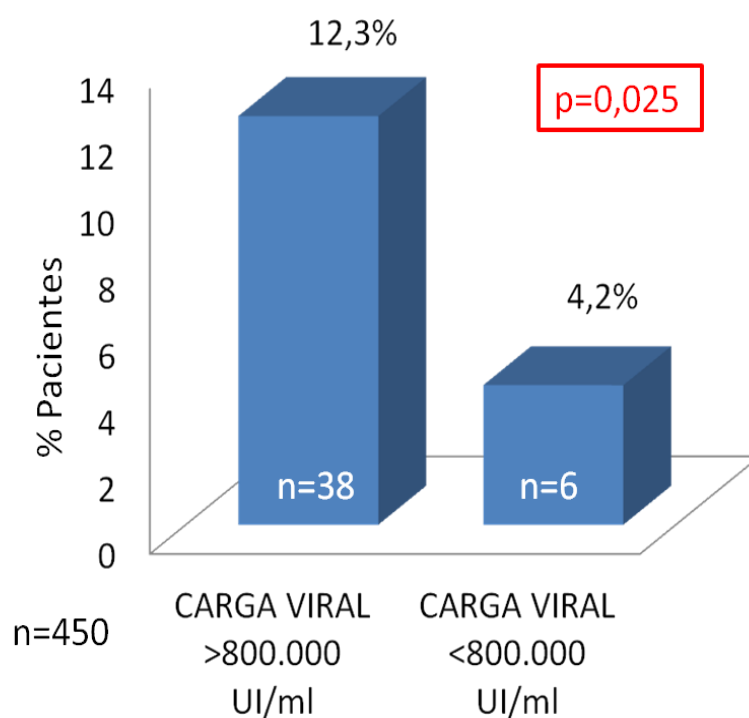
### CIRROSIS Y REBOTE VIROLÓGICO



Gráfica 17: Grado de fibrosis hepática y rebote virológico

En cuanto a la carga viral basal, los pacientes con RV tenían básicamente una carga viral elevada ( $>800.000\text{UI/ml}$ ) en un 12,3% frente a un 4,2% en el grupo sin RV siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,025$  en el análisis multivariado). Es decir, de los 44 pacientes que presentaron RV, 38 tenía una carga viral basal alta. (Gráfica 18)

## CARGA VIRAL BASAL ELEVADA Y REBOTE VIROLÓGICO



Gráfica 18: Carga viral basal y rebote virológico

En cuanto al tipo de respuesta previa, se observó que los pacientes recidivantes tenían menor probabilidad de desarrollar un RV. Únicamente un 4,3% de los pacientes recidivantes presentó RV.

En cambio el 12% de los pacientes naïve, el 10,5% de los respondedores nulos y el 16,1% de los respondedores parciales presentó RV. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ( $p=0,044$ ), por tanto el tipo de respuesta recidivante se comportó como un factor protector frente al desarrollo de RV. Por este motivo, se comparó de forma aparte los pacientes recidivantes vs no recidivantes confirmando que los pacientes recidivantes de una forma significativa tienen menos rebote virológico que los que no son recidivantes (4,3% vs 12,2% de forma respectiva) con una  $p=0,009$ . Sin embargo, ser recidivante, no alcanzó la significación estadística, en el análisis multivariado

En cuanto a los pacientes naïve, respondedores parciales y respondedores nulos no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tener más probabilidades de RV, aunque los pacientes naïve fueron los que más RV tuvieron en nuestra muestra de pacientes, con un 40,9% de los casos (18/44).

Únicamente 8 pacientes con algún grado de esteatosis hepática desarrollaron RV.

En la muestra global de pacientes el tipo de fármaco recibido no se relacionó de forma estadísticamente significativa con el RV, aunque de los pacientes con RV, 30 de 44 estaban en tratamiento con TVR. Cuando se analizan únicamente los pacientes sin RVS12 (n=205) los pacientes que recibieron TVR presentaron de forma estadísticamente significativa más RV que los pacientes que recibieron BOC (28,8% y 13,9% respectivamente,  $p<0,001$ ) aunque este dato se debe de tomar con cautela debido a la falta de aleatorización del estudio.

En resumen, los factores que en el análisis univariado influyen en el desarrollo de RV son un genotipo desfavorable de la IL28B, fibrosis grado 4, tener una carga viral basal elevada y un perfil de respondedor previo recidivante.

Al realizar el análisis multivariado estos mismos factores, excepto el tipo de respuesta previa recidivante, siguen teniendo una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de RV.

## **5.7 FACTORES INTRATAMIENTO DE LA MUESTRA GLOBAL Y SU RELACIÓN CON EL REBOTE VIROLÓGICO.**

Para establecer qué factores intratamiento podrían influir en el desarrollo de RV, se han analizado en un primer análisis univariado: la fase de lead-in, la respuesta viral rápida (RVR), la carga viral en semana 8 detectable, carga viral en semana 8  $<1000$  UI/ml y por último la carga viral detectable en semana 12. (Tabla 17).

n=450						
				Análisis univariado	Análisis multivariado	
				Valor de p	OR	95 % CI
FACTORES INTRATAMIENTO						
		REBOTE VIROLÓGICO (n=44)	NO REBOTE VIROLÓGICO (n=406)			
Respuesta al LEAD-IN	No respuesta y continúan (n=49)	14,3%(7/49)	85,7%(42/49)	p=0,9		
	Respuesta y continúan (n=112)	9,8%(11/112)	90,2%(101/112)			
Respuesta viral rápida	No RVR	14,9%(33/221)	85,1%(188/221)	p<0,001	0,378	0,160-0,893
	RVR	4,3%(8/188)	95,7%(180/188)			
Carga viral semana 8 indetectable	- CV sem 8 no indetectable	12,1%(18/149)	87,9%(131/149)	p=0,1		
	- CV sem 8 indetectable	7,5%(15/201)	92,5%(186/201)			
Carga viral semana 8 <1000 UI/ml	-CV sem 8 no <1000 UI/ml	4,5%(1/22)	95,5%(21/22)	p=0,4		
	-CV sem 8 <1000 UI/ml	9,7%(31/329)	90,3%(297/329)			
Carga viral semana 12 indetectable	- CV sem 12 no indetectable	18,5%(10/54)	81,5%(44/54)	p=0,07		
	- CV sem 12 indetectable	10,1%(31/306)	89,9%(275/306)			

Tabla 17: Factores intratratamiento y rebote virológico. Análisis univariado y multivariado.

La respuesta al lead-in, la carga viral en semana 8 y la carga viral en semana 12 no tienen un papel en el desarrollo del RV en nuestra cohorte de pacientes.

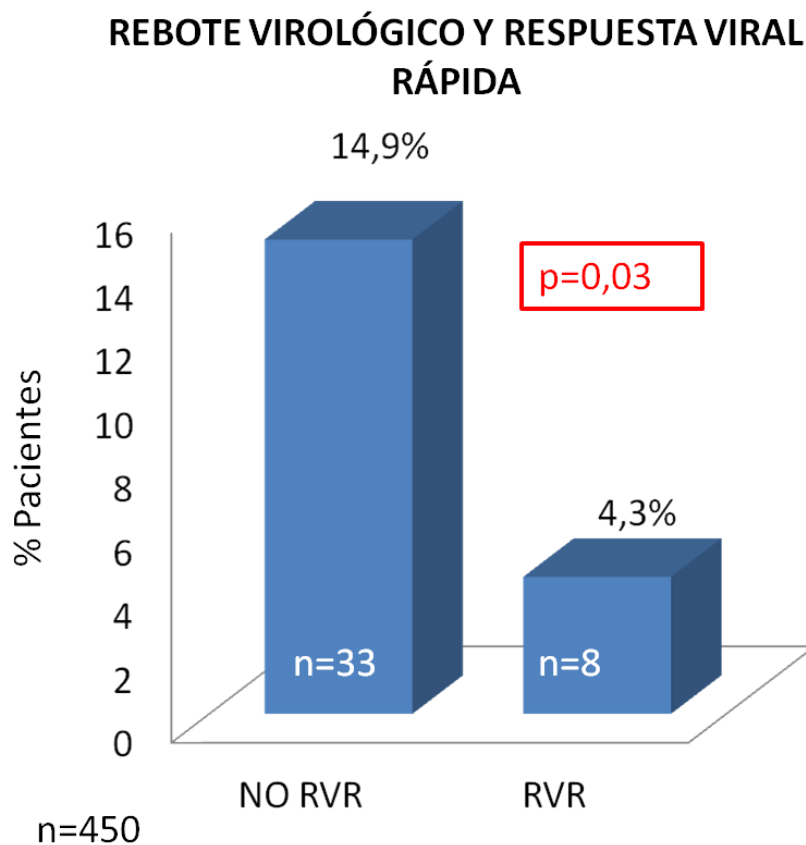
En cuanto a la semana 12 de tratamiento hay una tendencia a que los pacientes que sufren RV tienen la carga viral en dicho momento detectable. Así, el 18,5% de los pacientes que presentan RV tienen una carga viral detectable en semana 12 mientras que en el 10,1% es indetectable, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,07).

Por otra parte, se analizó si la disminución de Interferón pegilado, Ribavirina y la presencia de anemia durante el tratamiento influían en el desarrollo del RV, sin hallar ninguna relación estadísticamente significativa.

Al analizar la RVR, se observa que los pacientes sin RVR durante el tratamiento tienen mayor probabilidad de desarrollar RV que los que presentan una RVR (14,9% vs 4,3%

respectivamente) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,044$ , en el análisis multivariado). Es decir, de los 44 pacientes que tienen RV, 33 no presenta una RVR.

La RVR también alcanzó la significación estadística en el análisis multivariado. Por lo que el único factor intratratamiento que en nuestra cohorte tiene relación con el RV es no lograr una RVR. (Gráfica 19)



Gráfica 19: RVR y rebote virológico.

## 5.8 MODELO MULTIVARIADO:

Con estos resultados se construyó un modelo multivariado en el que se incluyeron las variables que alcanzaron en el análisis univariado la significación estadística o que eran relevantes desde el punto de vista clínico, que fueron el polimorfismo de la IL28B tipo TT, la fibrosis, la carga viral basal, tipo de respuesta previa y la RVR, con el fin de intentar detectar a los pacientes en riesgo de presentar RV durante el tratamiento con triple terapia.

Realizando un modelo en el que solo se incluyen las variables basales significativas en el análisis multivariado, que son las que no podemos modificar y que se conocen de antemano, que son: IL28B TT, fibrosis grado 4 y carga viral basal elevada, logramos identificar correctamente al 90,2% de los pacientes de nuestra cohorte que desarrollan RV.

Este porcentaje no aumenta cuando se añade el factor intratratamiento significativo para RV, que es no lograr una RVR durante el tratamiento, por lo que parece más adecuado y con el fin de seleccionar a los pacientes que van a recibir tratamiento, sólo tener en cuenta los factores basales.

Con estos datos podemos calcular mediante una fórmula matemática, la probabilidad de que un paciente que presentase estos 3 factores basales tuviera durante el tratamiento un rebote virológico.

La siguiente fórmula propuesta se calcula a partir del modelo multivariado, aunque hay que tener en cuenta que tiene un valor únicamente académico, ya que sería arriesgado sólo con este estudio extrapolarlo a otras poblaciones.

$$\frac{1}{1+\exp^{-(-4,167-(2,868+3,106+3,493))}} = 0,3254$$

Hay que indicar que 4,167 es una constante y 2,868/3,106 y 3,493 son los coeficientes estimados para cada una de las 3 variables: IL28B TT, carga viral basal y fibrosis grado 4 respectivamente.

El resultado es que los pacientes que parten con estos 3 factores basales tienen una probabilidad de desarrollo de RV del 32,5%.

## **5.9 DESARROLLO DE RESISTENCIAS Y REBOTE VIROLÓGICO:**

El rebote virológico también está relacionado con el desarrollo de mutaciones de resistencia durante el tratamiento. En los estudios de registro, el porcentaje de RV para ambos fármacos varía desde un 4% a un 18% y en general va asociado a la aparición de mutantes de resistencia a los inhibidores de proteasa.

Se ha asociado el RV a la aparición de variantes de resistencia, las más comunes encontradas para TVR son: V36M, R155K, T54A y A156T.

Las variantes de resistencia que se han relacionado con el RV en pacientes con BOC han sido: V63M, T54S y R155K.

En la siguiente tabla se estudiaron 16 de los pacientes que habían experimentado rebote virológico durante el tratamiento con BOC y TVR de nuestra cohorte. Se realizó un estudio de resistencias con la técnica de secuenciación poblacional.

Para estudiar las variantes se realizó un análisis de secuenciación de la región NS3-4A en la primera muestra con viremia mayor de 1000 UI/ml después del rebote virológico. El RNA se extrajo de viriones plasmáticos. La región de la proteasa NS3-4A fue amplificada utilizando una PCR (nested reverse-transcriptase). El RNA resultante fue purificado y secuenciado.

Los resultados son los esperables en el sentido de que son variantes que se han demostrado *in vitro* que confieren resistencia a la acción del antiviral.

La mayor parte de las sustituciones observadas en los pacientes con rebote virológico corresponden a variantes que confieren un nivel bajo (*in vitro*) de resistencia al antiviral directo como V36 A, R155K, T54A . Solo algunos pacientes tenían variantes que confieren un nivel alto de resistencia como V36M+R155K. (Tabla 18)



PACIENTE	FIBROSIS	GENOTIPO	TIPO DE RESPUESTA PREVIA	IL28B	TRATAMIENTO	VARIANTE RESISTENTE
1	F4	1b	Null response	CT	Boceprevir	V36M
2	F4	1b	naive	TT	Telaprevir	V36 M
3	F3	1a	naive	CT	Telaprevir	V36L R155K
4	F4	1b	relapser	TT	Telaprevir	V36M, R155K
5	F4	1b	Null response	CT	Boceprevir	R155K
6	F4	1b	Null response	CT	Boceprevir	T54A
7	F4	1a	Null response	CC	Boceprevir	R155K, V36A
8	F4	1b	Naive	CT	Telaprevir	V36A
9	F4	1a	Null response	CT	Telaprevir	V36L , R155K
10	F3	1a	Naive	CT	Telaprevir	V36M
11	F4	1b	Respuesta Parcial	TT	Telaprevir	R155K
12	F4	1b	Null response	CT	Telaprevir	V36M, R155K
13	F4	1b	Respuesta Parcial	TT	Boceprevir	T54A
14	F4	1b	Naive	CT	Boceprevir	V36 M, R155K
15	F3	1a	Naive	TT	Telaprevir	V36M
16	F4	1b	Null responder	CT	Boceprevir	V36L, R155K

Tabla 18. Estudio de variantes de resistencia para Boceprevir y Telaprevir.

## 6. DISCUSIÓN:

El tratamiento de la hepatitis C ha experimentado un cambio radical desde el año 2011 con la aparición de los primeros inhibidores de proteasa: BOC y TVR, que lograron incrementar las tasas de RVS, pero con la contrapartida de aumentar los efectos secundarios. Los cambios recientes en nuestro país han sido aún más rápidos pasando en sólo unos meses a tratar a todos los pacientes con fármacos orales. Sin embargo, como luego se comentará, en muchos países, incluso del entorno europeo sólo disponen de terapias basadas en Interferón.

Un porcentaje no desdeñable de pacientes tratados con regímenes basados en Interferón no consiguen con este tratamiento una RVS. Este trabajo evalúa las principales causas de ausencia de respuesta al tratamiento con triple terapia en la práctica clínica real, centrándose en el rebote virológico.

El rebote virológico es una causa frecuente y no bien conocida de fracaso al tratamiento. De forma frecuente el paciente tiene una carga viral baja o incluso indetectable en el momento del rebote, por lo que, en muchos casos, resulta difícil explicar esta situación.

Un mejor conocimiento sobre los factores relacionados con el rebote virológico, puede facilitar la identificación de los pacientes con baja probabilidad de RVS con el tratamiento y así poder buscar nuevas opciones terapéuticas para poder optimizar el tratamiento.

En nuestra cohorte se ha observado un alto porcentaje de ausencia de respuesta al tratamiento debido al rebote virológico que constituye hasta un 9,8% de la muestra global de pacientes (n=44/450).

Un 54,6% consiguen una RVS12. Este porcentaje es superior con TVR que con BOC (63,4% y 39,2% respectivamente). Esta diferencia, estadísticamente significativa, puede deberse a varios factores. Por un lado, debido a que es un estudio de práctica real, es un estudio que no está aleatorizado provocando que haya un mayor número de pacientes tratados con TVR (284 vs 166 con BOC). Por otro lado, en el grupo de pacientes con TVR existen de forma significativa menos pacientes cirróticos que en el grupo de BOC (50% vs 57%, respectivamente)

Además, entre los pacientes tratados con TVR hay significativamente más pacientes con un perfil recidivante, que tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento, 39% para TVR vs 17% para BOC. Estas diferencias pueden explicar en parte la mayor proporción de pacientes con RVS tratados con TVR.

Prácticamente un 50% de los pacientes (46,5%) no alcanza una RVS12 con la triple terapia, que es un dato muy relevante y por lo que parece importante conocer las causas de este fallo al tratamiento.

De los pacientes que no alcanzan una RVS12 (n=205) la causa más importante es la ausencia de respuesta virológica por regla de parada (30,2%), seguido de los efectos adversos (26,3%), rebote virológico (21,5%), recidiva (17,6%) y abandono por parte del paciente (4,4%).

En los pacientes tratados con BOC, la principal causa de no alcanzar RVS12 es la ausencia de respuesta virológica por regla de parada el 35,6% y en caso de TVR debido al rebote virológico en el 28,8% de los pacientes, frente a un 13,9% en el grupo de BOC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

Estos resultados están en consonancia con los hallazgos en otros estudios. En la cohorte CUPIC<sup>90</sup>, el porcentaje de RV fue de un 41% para TVR y de un 26% para BOC, aunque son porcentajes más elevados, es más prevalente el rebote virológico en pacientes tratados con TVR. En el estudio español de uso compasivo de BOC<sup>91</sup> en pacientes con fibrosis avanzada en condiciones de práctica clínica habitual, la razón más frecuente de no alcanzar una RVS fue también la regla de parada en el 38,5% de los casos, con un porcentaje de rebote del 5,5%.

En otro estudio de práctica clínica real realizado en Alemania<sup>93</sup> sobre pacientes difíciles de tratar (fibrosis avanzada y no respondedores previos) el porcentaje de rebote virológico fue del 17,6% para TVR y del 15,9% para BOC.

Por último, en un estudio, publicado en 2014 por Zhou<sup>167</sup>, se analizó la ocurrencia de rebote en un grupo reducido de pacientes tratados con TVR. En total se incluyeron 34 pacientes, de los cuales 9 desarrollaron rebote virológico (26,5%). Estos pacientes tenían mayoritariamente genotipo 1a, eran respondedores nulos y con fibrosis avanzada. El rebote virológico se registró mayoritariamente en las primeras 4 semanas de tratamiento con TVR y se asoció al desarrollo de mutaciones.

En general, el desarrollo de rebote probablemente se deba al desarrollo de mutaciones de resistencia durante el tratamiento aunque el mecanismo aún no está claro y se necesitan, en este ámbito, más estudios. En nuestro estudio, se pudieron estudiar a 16 pacientes con rebote que confirma el desarrollo de resistencias. De hecho, aún no se sabe qué implicaciones para

tratamientos futuros con nuevas moléculas tiene el desarrollo de estas variantes de resistencia.

En otros estudios el rebote virológico está relacionado con pacientes respondedores nulos y genotipo 1a; sin embargo, en nuestra cohorte no se ha encontrado esta relación.

Tampoco se ha encontrado una relación entre la reducción de dosis de RBV, Peg-IFN ni el desarrollo de la anemia con la aparición de rebote virológico.

En cuanto a la búsqueda de factores predictores de rebote virológico en nuestra muestra de pacientes, se llevó a cabo un análisis univariado de los factores basales de los pacientes y de los factores intratratamiento que podían influir en su desarrollo.

En cuanto a los factores basales fueron estadísticamente significativos en el análisis univariado el polimorfismo de la IL28B desfavorable tipo TT ( $p=0,005$ ), la carga viral basal elevada ( $p=0,007$ ), la fibrosis grado 4 ( $p<0,001$ ) y el tipo de respuesta previa: recidivante vs no recidivante ( $p=0,009$ ). En cuanto a los factores intratratamiento únicamente fue significativo no conseguir una RVR ( $p<0,001$ ).

Al realizar el análisis multivariado con los factores que fueron significativos en el análisis univariado, se observó que el tipo de respuesta previa no alcanzaba la significación estadística.

Basándonos en estos resultados, se realizó un modelo multivariado en el que se incluyeron únicamente los factores basales (no modificables) estadísticamente significativos en el análisis multivariado: IL28B tipo TT, carga viral basal elevada y fibrosis grado 4. El resultado fue que estos 3 factores basales conseguían identificar correctamente al 90,2% de los pacientes de nuestra cohorte que desarrollaban rebote virológico con el tratamiento.

Dando un paso más, de una forma predictiva construimos a partir de estos datos un modelo predictivo con estos 3 factores, siendo la probabilidad de desarrollo de rebote en los pacientes con estos 3 factores basales del 32,54%. Este dato debe ser tomado con cautela, y de una forma estrictamente académica aplicable a nuestra cohorte de pacientes, siendo arriesgado extrapolar estos resultados sin otros datos ni estudios al respecto.

El análisis multivariado, por tanto, confirma estos 3 factores como predictores del desarrollo de rebote virológico. Debido a que son factores basales y por tanto no modificables habría que tenerlos en cuenta antes del inicio del tratamiento triple en estos pacientes con el fin de intentar optimizar al máximo las opciones terapéuticas.

De entre los factores analizados intratratamiento, únicamente no conseguir durante el tratamiento una RVR está relacionado con la aparición del rebote virológico de una forma significativa. Por este motivo, también sería interesante tenerlo en cuenta a la hora de continuar o no el tratamiento en estos pacientes en los que además se presenten los factores basales relacionados con el rebote anteriormente citados.

Probablemente en los pacientes cirróticos, con un polimorfismo de la IL28B desfavorable tipo TT y con alta carga viral basal, se podría realizar una primera fase de lead-in, independientemente de la respuesta a tratamientos previos, para conocer la sensibilidad a Peg-IFN. En aquellos en los que no disminuya la carga viral más de un log<sub>10</sub> se debe valorar no continuar con el tratamiento ya que las probabilidades de fallo al mismo son muy elevadas.

De esta forma, se podría ahorrar a un porcentaje importante de pacientes comenzar un tratamiento que conlleva efectos secundarios, que pueden llegar a ser graves e incluso mortales. Estos pacientes se podrían beneficiar de nuevas alternativas terapéuticas.

El estudio tiene una serie de limitaciones: las diferencias entre los grupos de tratamiento con BOC y TVR se pueden deber a que es un estudio no aleatorizado, al menos en parte. Por otro lado, a pesar de ser un estudio retrospectivo, la recogida de pacientes se ha llevado a cabo de forma prospectiva por lo que un porcentaje de pacientes no había completado el seguimiento en el momento del estudio.

No se puede descartar que los pacientes que han desarrollado un rebote virológico hayan tenido en algún momento del tratamiento una falta de adherencia al mismo; y por otro lado hay que tener en cuenta el desarrollo de mutantes de resistencia durante el tratamiento, que es otra causa de rebote.

Por este motivo, resulta fundamental que en los centros donde se traten pacientes con Hepatitis C, dispongan de métodos de cuantificación de carga viral muy sensibles para evitar falsos negativos durante el tratamiento y continuar de forma fútil con el mismo.

Esto cobra especial relevancia en caso de regla de parada con Simeprevir en semana 4, que debe ser menos de 25 UI/ml para poder continuar con el tratamiento. Si no se poseen métodos de cuantificación muy sensibles se corre el riesgo de continuar con el tratamiento con una probabilidad casi nula de respuesta al tratamiento.

Por otra parte, debido a la mejor tolerancia de Simeprevir, una posología más cómoda y que en muchos casos permite un tratamiento más corto, es más probable que se puede caer en una falta de adherencia al mismo, pudiendo impactar en la RVS y en el desarrollo de resistencias.

En la actualidad disponemos de nuevos fármacos que han cambiado por completo el tratamiento de la hepatitis C. Los regímenes de tratamiento actuales son en su mayoría sin Interferón y en muchos casos sin Ribavirina, con RVS superiores al 90%, elevada barrera de resistencias, excelente seguridad, tolerancia y aplicables a todos los perfiles de pacientes.

Sin embargo, la accesibilidad a los nuevos tratamientos es aún muy restringida en muchos países incluso de Europa, donde se siguen y seguirán utilizando tratamientos basados en Interferón.

La experiencia que hemos adquirido con BOC y TVR, nos puede ayudar en algunos aspectos con el tratamiento de la segunda generación de inhibidores de proteasa, como es Simeprevir.

La selección de pacientes con posibilidades altas de respuesta (más del 90%) se puede realizar de manera basal con parte de los factores que hemos discutido en este trabajo es, además, importante realizar programas de adherencia al tratamiento, ofrecer al paciente un calendario de visitas prefijadas y un apoyo antes, durante y después del tratamiento junto con toda la información para asegurar un buen cumplimiento del tratamiento.

A pesar de la rapidez meteórica de los cambios en el tratamiento de la hepatitis C en los últimos meses, los resultados de este estudio son validos para los tratamientos basados en Interferón que siguen siendo utilizados en muchos países incluso del entorno europeo. Poder disponer de esta información antes de comenzar el tratamiento puede ayudar a la selección de los pacientes con mayores posibilidades de respuesta. Esta actitud evitaría, por un lado someter al paciente a un tratamiento con efectos secundarios importantes, y por otro evitaría el desarrollo de resistencias que pueden comprometer tratamientos futuros.

## **7. CONCLUSIONES:**

7.1 La primera causa de ausencia de respuesta viral sostenida en semana 12 con triple terapia en pacientes tratados con BOC es tener carga viral superior a 100 UI/ml en semana 12 (regla de parada), mientras que para los pacientes tratados con TVR es el rebote virológico durante el tratamiento.

7.2 La cirrosis, el polimorfismo TT de la IL28B y la carga viral basal, son factores basales no modificables y que han sido identificados como factores independientes predictores en el desarrollo de rebote virológico.

7.3 Estos 3 factores basales en un modelo multivariado identifican correctamente a más del 90% de los pacientes que desarrollan rebote virológico.

7.4 La ausencia de negativización de la viremia en semana 4 de tratamiento (respuesta viral rápida) es el factor intratamiento que se ha relacionado de forma significativa con el desarrollo del rebote virológico.

7.5 Es imprescindible disponer de técnicas de cuantificación viral de última generación y máxima sensibilidad. Esto permitirá suspender de forma precoz el tratamiento en los pacientes sin respuesta viral rápida.

7.6 Los pacientes recidivantes, al tener una mejor respuesta al tratamiento antiviral, tienen menor rebote virológico de forma significativa, en comparación con el resto de respuestas, por lo que lo podemos considerar como un factor protector.

7.7 Los resultados obtenidos en este trabajo son aplicables a los tratamientos basados en Interferón con los nuevos antivirales que seguirán siendo el tratamiento de elección en muchos países.

## 8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Houghton M, et al. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2009 Nov;51(5):939-48.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1333-42.
3. Organización Mundial de la Salud. World Health Organization (WHO) Disponible en: <http://www.who.int/en/>
4. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es>
5. Miguel Bruguera, Xavier Forns. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (3) 113-7.
6. Calleja-Panero JL, Llop-Herrera E, Ruiz-Moraga M, de-la-Revilla-Negro J, Calvo-Bonacho E, Pons-Renedo F, et al. Prevalence of viral hepatitis (B and C) serological markers in healthy working population. *Rev. Esp. Enferm Dig*. 2013 May;105(5):249- 54.
7. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20:1-16.
8. JI Esteban, S Saulea, J Quer. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008 ; 48:148-62.
9. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):513-21.
10. García Retortillo M, X Forns. Variabilidad genómica e historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(8):514-20.
11. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 suppl 1):62S-65S.
12. CDC. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. *MMWR*. 1998;47(RR-19):1-39



13. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):20-7.
14. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):115-22.
15. Sánchez-Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:107-12.
16. Koutsoudakis G, Forns X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;36(4):280-93.
17. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M, Purcell RH, Yoshikura H. Hepatitis C virus: Detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 23:205, 1996.
18. Li YP, Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Bukh J. MicroRNA-122 antagonism against hepatitis C virus genotypes 1-6 and reduced efficacy by host RNA insertion or mutations in the HCV 5' UTR. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Mar 22;108(12):4991-6.
19. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science*. 2010 Jan 8;327(5962):198-201.
20. Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog*. 2007 Jul;3(7):e103.
21. Walewski JL, Keller TR, Stump DD, Branch AD. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *RNA*. 2001 May;7(5):710-21.
22. Lupberger J, Zeisel MB, Xiao F, Thumann C, Fofana I, Zona L. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med*. 2011 May;17(5):589-95.
23. Chang KS, Jiang J, Cai Z, Luo G. Human apolipoprotein e is required for infectivity and production of hepatitis C virus in cell culture. *J Virol*. 2007 Dec;81(24):13783-93. Epub 2007 Oct 3.

24. Mancone C, Steindler C, Santangelo L, Simonte G, Vlassi C, Longo MA, et al. Hepatitis C virus production requires apolipoprotein A-I and affects its association with nascent low-density lipoproteins. *Gut*. 2011;60:378-86.
25. Grebely J, Matthews GV, Dore GJ. Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;8(5):265-74
26. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006; 13:34–41
27. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):109-20.
28. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun;13(6):497-506.
29. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):463-72.
30. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):97-104.
31. Deuffic-Burban S. Expected increase in prevalence of HCV-related cirrhosis and its complications in the United States: no effect of current antiviral treatment coverage? *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Nov;34(11):577-9.
32. Memoria RETH 2012. <http://www.sethepatico.org>
33. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93
34. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2011 Oct;18(10):e516-22.

35. Hutchison SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1150–9.
36. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:242–52.
37. Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut*. 2003 Jan;52(1):126-9.
38. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):63-71.
39. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):432-9
40. Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):147-56
41. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlostsky JM, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011 Jun;54(6):1123-9.
42. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rate and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):730-9.
43. Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):988-9.
44. Nguyen GC, Segev DL, Thuluvath PJ. Racial disparities in the management of hospitalized patients with cirrhosis and complications of portal hypertension: a national study. *Hepatology*. 2007 May;45(5):1282-9.
45. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiaramonte M, Stroffolini T, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol*. 2003 Dec;39(6):1036-41.

46. Soriano V, García-Samaniego J, Rodríguez-Rosado R, González J, Pedreira J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:119-23.
47. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1358-64.
48. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: Modifiable and non modifiable factors. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1699-714.
49. Pavón-Castillero EJ, Muñoz-de-Rueda P, López-Segura R, Gila A, Quiles R, Muñoz-Gámez JA, et al. Importance of IL-10 and IL-6 during chronic hepatitis C genotype-1 treatment and their relation with IL28B. *Cytokine.* 2013 Feb;61(2):595-601.
50. Martinez SM, Foucher J, Combis JM, Métivier S, Brunetto M, Capron D, et al. Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS One.* 2012;7(10):e47715.
51. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002 May;122(5):1303-13.
52. Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2013 Oct;45(10):840-3.
53. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, Canioni D, Guéchet J, Lebray P, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Human Pathology* (2006) 37,1519-26.
54. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct;101(10):2269-74.
55. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):930-4.

56. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995 Oct 21;346(8982):1056-9.
57. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):230-6.
58. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response is associated with improved outcome in patients with HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):579-87.
59. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677-84.
60. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833-44.
61. Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;27(2):291-9.
62. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1124-30.
63. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):483-91.
64. Fernández-Rodríguez CM, Alonso S, Martínez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincón D, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: Outcomes and factors predicting response. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2164-72.

65. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986 Dec 18;315(25):1575-8.
66. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1989 Nov 30;321(22):1501-6.
67. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet*. 1991 May 4;337(8749):1058-61.
68. Di Bisceglie AM, Shindo M, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Bergasa NV, et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1992 Sep;16(3):649-54.
69. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994 Sep;107(3):812-7.
70. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1426-32.
71. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1485-92.
72. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7;343(23):1673-80.

73. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140(5):346-55.
74. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):580-93.
75. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
76. Martinot-Peignoux M1, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, et al. Twelve weeks post treatment follow-up is as relevant as 24 weeks determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1122-6.
77. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):705-16.
78. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195-206.
79. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1207-17.
80. Vierling J, Flamm S, Gordon S, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The PROVIDE Study. *Hepatology.* 2011;54 Suppl 4:796A
81. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM et al. Boceprevir for Chronic HCV Genotype 1 Infection in Patients with Prior Treatment Failure to Peginterferon/Ribavirin, including Prior Null Response. *J Hepatol.* 2014 Apr;60(4):748-56.

82. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):744-753
83. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1292-303.
84. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
85. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1014-24.
86. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2417-28.
87. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):455-63.
88. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en: [http:// www. AEMPS.gob.es](http://www.AEMPS.gob.es)
89. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevirplus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):479-87.
90. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):132-142
91. Calleja JL, Pascasio JM, Ruiz-Antorán B, Gea F, Bárcena R, Larrubia JR et al. Safety and efficacy of triple therapy with peginterferon, ribavirin and boceprevir within an early



access programme in Spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis: SVRw12 analysis. *Liver Int.* 2015 Jan;35(1):90-100.

92. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: Meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol.* 2014 Aug;61(2):200-9.

93. Belperio PS, Hwang EW, Thomas IC, Mole LA, Cheung RC, Backus LI. Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;11(8):1021-7.

94. Colombo M, Strasser S, Moreno C, Abrao Ferreira P, Urbanek P, Fernández I et al. Sustained virological response with telaprevir in 1,078 patients with advanced hepatitis C: the international telaprevir access program. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(5):976-83.

95. Forestier N, Moog G, Lutz T, Leuschner MS, Christensen S, Schott E, et al. First Real-life data of triple therapy with telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC) in combination with peginterferon-alfa-2a (PEG) plus ribavirin (RBV) in patients infected with chronic hepatitis C (CHC), genotype 1 in a non-interventional study (PAN) in Germany. *Hepatology.* The 63th AASLD meeting Boston Oct 2012, Abstract 1813.

96. J. Petersen, K. Matschenz, K. Olah, S. Unger, T. Lorenzen, F. Kuhlendahl, et al. Real world experience with triple therapy for HCV GT1 patients in difficult to treat patients: Severe adverse events and high rates of virological break-through. The 48th EASL meeting Amsterdam 2013, *J Hepatol* 2013, Abstract 891.

97. Rutter K A, Ferlitsch, A. Maieron, A.F. Stättermayer, I. Graziadei, M. Dulic, et al. Safety of triple therapy with Telaprevir or Boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease- Predictive factors for sepsis. The 48th EASL meeting Amsterdam 2013, *J Hepatol* 2013, Abstract 65.

98. Romero-Gómez M, Berenguer M, Molina E, Calleja JL. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. *J Hepatol.* 2013 Dec;59(6):1323-30.

99. Zeuzem S, De Masi R, Baldini A, Coate B, Luo D, Mrus J, et al. Factors predictive of anemia development in treatment-experienced patients receiving telaprevir (T; TVR) plus peginterferon/ribavirin (PR) in the REALIZE trial. *Hepatology.* 2012; 56: 564A–565A.

100. Crismale JF, Martel-Laferrrière V, Bichoupan K, Schonfeld E, Pappas A, Wyatt C, et al. Diabetes mellitus and advanced liver fibrosis are risk factors for severe anaemia during telaprevir-based triple therapy. *Liver Int.* 2014 Aug;34(7):1018-24.
101. Camós S, Rodriguez-Frias F, Belmonte Mula I, Homs M, Tabernero D, Caballero A et al. ITPA genotyping before triple therapy enables identification of chronic hepatitis C patients with a higher risk of developing early severe anemia when on therapy. 64th Annual Meeting AASLD Washington 2013. Poster 1913.
102. M.S. Sulkowski, R. Reddy, N.H. Afdhal, A.M. Di Bisceglie, S. Zeuzem, F. Poordad, et al. Anemia had not effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received Telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 54: S61–S208.
103. Lawitz E, Zeuzem S, Nyberg LM, Nelson DR, Rossaro L, Balart LA, et al Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/RBV) in treatment-naïve chronic HCV genotype 1 patients with compensated cirrhosis: sustained virologic response (SVR) and safety subanalyses from the Anemia Management Study. *Hepatology.* 2012; 56: 216A
104. Poordad, F.F., Lawitz, E.J., Reddy, K.R., Nelson, D.R., Strader, D., Thomas, D.L. et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction vs. erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *J Hepatol.* 2012; 56: S559
105. Londoño MC, Perelló C, Cabezas J, Cañete N, Lens S, Mariño Z et al. The addition of a protease inhibitor increases the risk of infections in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2015 Feb;62(2):311-6.
106. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013) Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>
107. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32:673-84.
108. Garcia-Retortillo M, Forns X. Prevention and treatment of hepatitis C virus recurrence alter liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;41:2-10.

109. Blasco A, Forns X, Carrión JA, García-Pagán JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*, 2006;43:492-9.
110. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Mar;8(3):679-87.
111. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746-56.
112. Coilly A, Roche B, Samuel D. Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Int*. 2013 Feb;33 Suppl 1:56-62.
113. Pungpapong S, Aql BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jul;19(7):690-700.
114. Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single-dose pharmacokinetics of Boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619–28.
115. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen- Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the Pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S492.
116. Basu PP, Siriki R, Shah N, Farhat S, Mittimani K, Atluri S, et al. Telaprevir with Adjusted Dose of Ribavirin in Naïve CHC-G1: Efficacy and Treatment in CHC hemodialysis population: TARGET C (RCT). *J Hepatol*. 2013;58 (Suppl. 1):S25-S44.
117. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):120-9.e18.

118. Reddy KR, Messinger D, Popescu M, Hadziyannis SJ. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub-sets of older and younger HCV genotype 1 patients. *J Viral Hepat.* 2009 Oct;16(10):724-31
119. Huang CF, Yang JF, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Hsieh MY, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2010 Mar;201(5):751-9.
120. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004 Mar;40(3):484-90.
121. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky JM, et al. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat.* 2007 Jan;14(1):29-35.
122. Shah SR, Patel K, Marcellin P, Foster GR, Manns M, Kottlilil S, et al. Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 688-93.
123. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005 Mar;128(3):636-41.
124. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamegaya Y, et al. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;8(5):458-62
125. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):97-103.
126. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S145-51.
127. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa- 2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005 Sep;43(3):425-33.

128. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006 May;43(5):954-60.
129. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Jul;55(1):69-75.
130. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1061-9.
131. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol*. 2008 Oct 28;14(40):6195-203.
132. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):631-9.
133. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):488-94.
134. J.M. Vierling, E.J. Lawitz, F. Poordad, M.S. Sulkowski, M. Bourliere, M. Buti et al. Four-week therapy with Peginterferon alfa-2b/Ribavirin effectively predicts sustained virologic response in treatment-naïve and previous-treatment failure patients with HCV-1 treated with Boceprevir plus Peginterferon alfa-2b/Ribavirin. 46th EASL meeting Germany 2011, *J Hepatol* 2011 , Abstract 481.
135. Bacon BR, Bruno S, Schiff ER, Kwo PY, Buti M, Pedicone L, Deng W et al. Predictors of sustained virologic response (SVR) among poor interferon (IFN) responders when Boceprevir is added to peginterferon alfa-2b/Ribavirin (PR). 62nd Annual Meeting AASLD 2011, Abstract 33.
136. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1979-98.

137. Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Rice CM. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature*. 2005 May 19;435(7040):374-9.
138. Gish RG, Meanwell NA. The NS5A replication complex inhibitors: difference makers? *Clin Liver Dis*. 2011 Aug;15(3):627-39. doi: 10.1016/j.cld.2011.05.010.
139. Coelmont L, Hanoulle X, Chatterji U, Berger C, Snoeck J, Bobardt M et al. DEB025 (Alisporivir) inhibits hepatitis C virus replication by preventing a cyclophilin A induced cis-trans isomerisation in domain II of NS5A. *PLoS One*. 2010 Oct 27;5(10):e13687.
140. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Jun 3. pii: S0140-6736(14)60494-3.
141. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jun 3. pii: S0140-6736(14)60538-9.
142. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669-79.
143. Hézode C, Hirschfield G, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir, an NS5A Replication Complex Inhibitor, Combined With Peginterferon Alfa-2<sup>a</sup> and Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1 or 4 Subjects: Phase 2b COMMAND-1 SVR12 Results. *Hepatology*. 2012;56:553A.
144. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87.
145. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford Det al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1594-1603.

146. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1604-14.
147. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1983-92.
148. Gane E, Stedman C, Hyland R, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):736-743.
149. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1889-98
150. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.
151. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):515-23.
152. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879-88.
153. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
154. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65.

155. Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalib R et al. Once-daily Simeprevir (TMC435) plus Sofosbuvir (GS-7977) with or without Ribavirin HCV genotype 1 prior null responders with Metavir F0-2: Cosmos Study subgroup analysis, the 49th EASL meeting London 2014. J Hepatol 2014, Abstract 07.
156. Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, Sherman KE, Kwo PY, Mailliar ME et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. 65th AASLD meeting 2014. Boston. Abstract 45.
157. Gane EJ, Stedman C, Hyland R, Phil D, Ding X, Svarovskaia E, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):34-44.
158. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.
159. Afdhal N, Everson G, Calleja JL, McCaughan G, Symonds W.T, Denning J, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. 49th EASL meeting London 2014, J Hepatol 2014 , Abstract 068.
160. Gane EJ, Hyland RH, An D, Pang P, Symonds WT, Mchutchison J, et al. Sofosbuvir/Ledipasvir fixed dose combination in safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients and genotype-1 patients with prior Sofosbuvir treatment experience. 49th EASL meeting London 2014, J Hepatol 2014 , Abstract 06.
161. Forns X, Samuel D, Mutimer D, Fagiouli S, Navasa M, Agarwal K, et al. Interim SVR12 results from the Telaprevir phase 3b REPLACE study in treatment-naïve stable liver transplant patients with genotype 1 HCV infection. 49th EASL meeting London 2014, J Hepatol 2014 , Abstract P1185.
162. Pellicelli AM, Lionetti R, Montalbano M, Durand C, Ferenci P, D'Offizi G, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. Dig Liver Dis. 2014 Oct;46(10):923-7.



163. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2375-82.
164. Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1485-94.
165. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):108-17.
166. EASL Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Apr 21. pii: S0168-8278(15)00208-1. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025. [Epub ahead of print] Disponible en: <http://www.easl.eu>
167. Viral Breakthrough is Associated With Resistance Using Direct Acting Agents in Patients Treated for Chronic Hepatitis C Infection. Zhou K, Ferguson J, Bau S et al. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jul;48(6):548-52.